

# **Schmerzsensibilität und Sensibilisierung bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen**

Psychophysikalische Paradigmen und zerebrale Korrelate

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Sozialwissenschaften  
der Universität Mannheim

Vorgelegt von

Iris Klossika, geb. Lausen  
aus Bremerhaven

Mannheim, August 2006

Dekan: Prof. Dr. Josef Brüderl

Erstgutachter: Prof. Dr. Rupert Hölzl

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Herta Flor

Weitere Mitglieder der  
Prüfungskommission: Prof. Dr. Hans Irtel  
PD Dr. Dieter Kleinböhl

Tag der Disputation: 29. Januar 2007

## **Vorwort**

Die vorliegende Dissertation entstand im Rahmen der Klinischen Forschergruppe 107 der DFG: *Neuronale Plastizität und Lernprozesse in der Schmerzchronifizierung* (gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Projekt Ho 904/11-(1-4)). Sie ist ein Bestandteil des Teilprojektes 4 mit dem Titel *Sensibilisierung, affektive Schmerzreaktion und Komorbidität bei muskuloskelettalen und viszerale Schmerzen*.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Rupert Hölzl und bei PD Dr. Dieter Kleinböhl für die Betreuung meiner Arbeit und viele anregende Diskussionen. Dipl.-Psych. Susanne Becker, Cand. Psych. Anna Konieczna und Dr. Michael Amann waren eine große Hilfe bei der Datenerhebung, insbesondere bei den stundenlangen fMRT-Sitzungen mit ungewissem Ausgang und viel schwarzem Tee. Ohne die Zusammenarbeit mit meinen Kollegen Susanne Becker und Dipl.-Psych. Jörg Trojan hätte ich auch die Datenanalyse mit SPM vermutlich heute noch nicht verstanden. Die Freundschaft und moralische Unterstützung meiner Kollegin Dipl.-Psych. Heike Sprenger hat viele Frustphasen etwas erträglicher gemacht. Und nicht zuletzt hat die Einsatzbereitschaft und die Geduld der Versuchsteilnehmer diese Studie überhaupt erst ermöglicht.

Besonders dankbar bin ich meinen Eltern für den guten Zuspruch aus der Ferne und meinem Mann Jörg dafür, dass er mir in den letzten Monaten den Rücken frei gehalten und weltliche Dinge wie unseren Haushalt weitgehend alleine bewältigt hat.



# INHALT

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2. STAND DER FORSCHUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Neurophysiologische Grundlagen des Schmerzes .....</b>	<b>6</b>
2.1.1 Periphere Schmerzverarbeitung.....	6
2.1.2 Spinale Verschaltung und Weiterleitung.....	9
2.1.3 Zerebrale Schmerzverarbeitung.....	13
<b>2.2 Sensibilisierung, neuronale Plastizität und chronischer Schmerz .....</b>	<b>20</b>
2.2.1 Sensibilisierungsprozesse im nozizeptiven System .....	21
2.2.1.1 Periphere Sensibilisierungsprozesse .....	23
2.2.1.2 Spinale Sensibilisierungsprozesse .....	23
2.2.1.3 Zerebrale Sensibilisierungsprozesse .....	25
2.2.1.4 Zusammenfassung: Neuronale Sensibilisierungsprozesse auf verschiedenen Stufen der Schmerzwahrnehmung .....	27
2.2.2 Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit chronischem Schmerz .....	28
2.2.2.1 Beispiele muskuloskelettaler Schmerzsyndrome: Rückenschmerz und Fibromyalgie .....	29
2.2.2.2 Veränderte Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit chronischen Schmerzen.....	33
2.2.2.3 Operante und psychosoziale Einflussfaktoren auf die Schmerzchronifizierung.....	40
2.2.2.4 Zusammenfassung: Schmerzwahrnehmung bei chronischem Schmerz.....	44
<b>2.3 Methoden der experimentellen Schmerzmessung .....</b>	<b>45</b>
2.3.1 Reizverfahren und Schmerzschwellen .....	45
2.3.2 Quantitative Sensorische Testung.....	49
2.3.3 Messung der Sensibilisierung .....	50
2.3.4 Zusammenfassung: Methoden der experimentellen Schmerzmessung.....	52
<b>3. ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN.....</b>	<b>53</b>
<b>4. ALLGEMEINE METHODIK .....</b>	<b>57</b>
<b>4.1 Studienteilnehmer .....</b>	<b>57</b>
<b>4.2 Apparatur.....</b>	<b>61</b>
4.2.1 Reizgeräte.....	61
4.2.2 Probandenreaktionen.....	62
4.2.3 Psychophysikalische Skalierung.....	62
<b>4.3 Psychophysikalische Basisprozeduren.....</b>	<b>65</b>
4.3.1 Quantitative Sensorische Testung.....	65
4.3.2 Duale Sensibilisierungsprozedur (DSM, <i>Dual Sensitization Method</i> ) .....	67
4.3.3 Kontinuierliche Größenschätzung (CME, <i>Continuous Magnitude Estimation</i> ) .....	69
4.3.4 Untersuchungsablauf.....	70
<b>4.4 Standardisierte Fragebögen.....</b>	<b>73</b>
4.4.1 Chronic Pain Grade (CPG, von Korff 1992) .....	73

## 0. Verzeichnisse

---

4.4.2 Allgemeine Depressionsskala (ADS, Hautzinger & Bailer 1993) .....	73
4.4.3 State-Trait-Angstinventar: Trait-Angst (STAI-T, Spielberger et al. 1970) .....	74
4.4.4 Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ, Waddell et al. 1993) .....	74
<b>4.5 Ablauf der Studien I und II: Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
<b>4.6 Design und statistische Auswertung .....</b>	<b>76</b>
4.6.1 Versuchsdesign und Variablen .....	76
4.6.2 Statistische Auswertung der psychophysikalischen Untersuchungen.....	78
4.6.3 Auswertung der funktionellen Magnetresonanztomographie.....	82
<b>5. STUDIE I: PSYCHOPHYSIKALISCHE CHARAKTERISTIKA DER SCHMERZ- SENSIBILITÄT UND –SENSIBILISIERUNG BEI GESUNDEN PROBANDEN UND PATIENTEN MIT FUNKTIONELLEM MUSKULO- SKELETTALEM SCHMERZ.....</b>	<b>86</b>
<b>5.1 Fragestellungen .....</b>	<b>86</b>
<b>5.2 Methodik .....</b>	<b>92</b>
5.2.1 Allgemeine Methodik.....	92
5.2.2 Versuchsplanung / abhängige Variablen.....	92
<b>5.3 Ergebnisse .....</b>	<b>95</b>
5.3.1 Studie I, 1.1 und 1.2: Somatosensorische und nozizeptive Sensibilität bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden (H1.1 und H1.2).....	95
5.3.2 Studie I, 1.2: Beziehungen zwischen somatosensorischen und nozizeptiven Schwellen (H1.2)...	98
5.3.3 Studie I, 1.3: Sensibilisierung bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden (Duale Sensibilisierungsprozedur und Kontinuierliche Größenschätzung) .....	105
5.3.4 Studie I, 1.4: Vergleich zwischen behavioralem und subjektivem Sensibilisierungsmaß.....	128
5.3.5 Studie I, 1.5: Zusammenhang der psychophysikalischen Parameter der Schmerzwahrnehmung mit Chronifizierung, Komorbidität und Furcht-Vermeidung .....	135
<b>5.4 Diskussion.....</b>	<b>148</b>
5.4.1 Studie I, 1.1 und 1.2: Somatosensorische und nozizeptive Sensibilität bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden (H1.1 und H1.2).....	148
5.4.2 Studie I, 1.3: Sensibilisierung bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden (H1.3).....	151
5.4.3 Studie I, 1.4: Vergleich zwischen behavioralem und subjektivem Sensibilisierungsmaß (H1.4) .....	158
5.4.4 Studie I, 1.5: Zusammenhänge von Chronifizierung der Schmerzerkrankung und Komorbidität mit Schmerzsensibilität und -sensibilisierung (H1.5).....	160
<b>5.5 Studie I: Fazit.....</b>	<b>163</b>
<b>6. STUDIE II: FUNKTIONELLE TOPOGRAPHIE DER SCHMERZWAHR- NEHMUNG UND –SENSIBILISIERUNG BEI GESUNDEN PROBANDEN UND CHRONISCHEN SCHMERZPATIENTEN.....</b>	<b>165</b>
<b>6.1 Fragestellungen .....</b>	<b>165</b>
<b>6.2 Methodik .....</b>	<b>167</b>
6.2.1 Allgemeine Methodik.....	167

6.2.2 Versuchsplanung / abhängige Variablen.....	167
<b>6.3 Ergebnisse .....</b>	<b>169</b>
6.3.1 Schmerzschwellen und Sensibilisierung .....	169
6.3.2 Funktionelle Topographie der Schmerzsensibilität bei chronischen Schmerzpatienten und gesunden Probanden .....	175
6.3.4 Funktionelle Topographie der Schmerzsensibilisierung bei chronischen Schmerzpatienten und gesunden Probanden.....	185
<b>6.4 Diskussion.....</b>	<b>188</b>
6.4.1 Schmerzschwellen und Sensibilisierung .....	188
6.4.2 Aktivierungstopographie der Schmerzsensibilität (H 2.1) .....	189
6.4.3 Aktivierungstopographie der Schmerzsensibilisierung (H 2.2).....	193
<b>6.5 Studie II: Fazit .....</b>	<b>194</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>196</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>200</b>
<b>ANHANG A: STUDIENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ....</b>	<b>215</b>
<b>ANHANG B: STANDARDINSTRUKTIONEN FÜR THERMÄSTHESIE- SCHWELLEN, <math>PT_{LIM}</math>, <math>PT_{ADJ}</math>, <math>PT_{TON}</math> UND DSM .....</b>	<b>220</b>
<b>ANHANG C: STANDARDINSTRUKTIONEN FÜR <math>PT_{ADJ}(CME)</math> UND CME .....</b>	<b>223</b>
<b>ANHANG D: PROTOKOLLBOGEN .....</b>	<b>224</b>
<b>ANHANG E: EXEMPLARISCHES BOXDIAGRAMM.....</b>	<b>226</b>
<b>ANHANG F: ZUSAMMENHÄNGE DER SCHMERZ- UND DER THERMÄSTHESIESCHWELLEN UNTEREINANDER .....</b>	<b>227</b>
<b>ANHANG G: DESKRIPTIVE STATISTISCHE PARAMETER DER SENSIBILISIERUNGSMASSE.....</b>	<b>230</b>
<b>ANHANG H: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN SENSIBILISIERUNGS- PARAMETERN UND ABSOLUTER REIZTEMPERATUR.....</b>	<b>233</b>
<b>ANHANG I: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN <math>\Delta T</math> UND <math>\Delta S</math> (Z-STANDARDISIERT) PRO REIZSTUFE .....</b>	<b>253</b>
<b>ANHANG J: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN SCHMERZCHRONIFI- ZIERUNG UND SCHMERZSENSIBILITÄT/-SENSIBILISIERUNG .....</b>	<b>264</b>

---

<b>ANHANG K: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEPRESSIVITÄT UND SCHMERZSENSIBILITÄT/-SENSIBILISIERUNG .....</b>	<b>269</b>
<b>ANHANG L: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN HABITUELLER ÄNGST- LICHKEIT UND SCHMERZSENSIBILITÄT/-SENSIBILISIERUNG .....</b>	<b>276</b>
<b>ANHANG M: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN FURCHT-VERMEIDUNG UND SCHMERZSENSIBILITÄT/-SENSIBILISIERUNG .....</b>	<b>283</b>
<b>ANHANG N: SIGNIFIKANTE AKTIVIERUNGEN IN AREALEN DER „PAIN NEUROMATRIX“: EINZELANALYSEN .....</b>	<b>287</b>



## ABBILDUNGEN

ABB. 1: SCHMERZWEITERLEITUNG (LINKS) UND -HEMMUNG (RECHTS) IM ZENTRALNERVENSYSTEM....	11
ABB. 2: VEREINFACHTE DARSTELLUNG DER SPINOTHALAMISCHEN AFFERENZEN ÜBER VERSCHIEDENE THALAMUSKERNE IN SENSORISCHE UND AFFEKTIVE SCHMERZVERARBEITENDE HIRNAREALE.	14
ABB. 3: NEURONALE SENSIBILISIERUNGSPROZESSE .....	28
ABB. 4: LOKALISATION DER TENDER POINTS BEI FIBROMYALGIE .....	31
ABB. 5: FIBROMYALGIE: DIE BLINDEN MÄNNER UND DER ELEFANT .....	33
ABB. 6: GRAPHISCHE RATINGSKALA ZUR GESCHÄTZTEN TEMPERATURVERÄNDERUNG $\Delta S(CME)$ .....	63
ABB. 7: VISUELLE ANALOGSKALA ZUR ABSOLUTEN INTENSITÄTSEINSCHÄTZUNG .....	64
ABB. 8: DUALE SENSIBILISIERUNGSPROZEDUR .....	68
ABB. 9: TEMPERATURVERLAUF WÄHREND DER KONTINUIERLICHEN GRÖßENSCHÄTZUNG .....	69
ABB. 10: MÖGLICHER EINFLUSS DER ABSOLUTEN REIZTEMPERATUR AUF DIE SCHMERZ-SENSIBILISIERUNG.....	80
ABB. 11: REGRESSOR FÜR DIE BEDINGUNG STIMULATION .....	84
ABB.12: DARSTELLUNG DER THERMISCHEN DETEKTIONSSCHWELLEN CT (KÄLTESCHWELLE) UND WT (WÄRMESCHWELLE) IN DEN DREI GRUPPEN .....	95
ABB.13: DARSTELLUNG DER VIER HITZESCHMERZSCHWELLEN $PT_{LIM}$ , $PT_{ADJ}$ , $PT_{TON}$ UND $PT_{ADJ}(CME)$ IN DEN DREI GRUPPEN. ....	97
ABB.14: DARSTELLUNG DER DREI HITZESCHMERZSCHWELLEN $PT_{LIM}$ , $PT_{ADJ}$ UND $PT_{TON}$ , AUFGETEILT NACH GRUPPEN. ....	99
ABB. 15 A-C: DARSTELLUNG DER ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN NOZIZEPTIVEN THERMISCHEN SENSIBILITÄTSMÄßEN. ....	101
ABB. 16: DARSTELLUNG DES ZUSAMMENHANGS DER THERMISCHEN DETEKTIONSSCHWELLEN.....	104
ABB. 17A-C: LINEARE REGRESSION VON AME AUF DIE RELATIVE REIZTEMPERATUR.....	109
ABB. 17D-F: LINEARE REGRESSION VON CME AUF DIE RELATIVE REIZTEMPERATUR .....	110
ABB. 18A-C: LINEARE REGRESSION VON $\Delta T$ (dT) AUF DIE RELATIVE REIZTEMPERATUR.....	113
ABB. 19A-C: LINEARE REGRESSION VON $\Delta S$ (dS) AUF DIE RELATIVE REIZTEMPERATUR .....	117
ABB. 20A-C: LINEARE REGRESSION VON $\Delta CME$ (dCME) AUF DIE RELATIVE REIZTEMPERATUR.....	120
ABB. 20D: FÜR JEDE REIZSTUFE GEMITTELTE $\Delta CME$ -WERTE (dCME) FÜR JEDEN PROBANDEN DER KONTROLLGRUPPE.....	121
ABB. 20E-G: LINEARE REGRESSION VON $\Delta CME$ (dCME) AUF DIE RELATIVE REIZTEMPERATUR; AUSSCHLUSS VON Pb. 50.....	124
ABB. 21A-D: ZUSAMMENHÄNGE DER SENSIBILISIERUNGSMÄßE $\Delta S$ (dS) UND $\Delta CME$ (dCME) IN DEN DREI GRUPPEN. ....	127
ABB. 22A-C: ZUSAMMENHÄNGE DER SENSIBILISIERUNGSMÄßE $\Delta T$ (dT) UND $\Delta S$ (dS) ÜBER ALLE REIZINTENSITÄTEN .....	130
ABB. 23: VERGLEICH DER IPSATIVEN SPEARMAN-KORRELATIONEN DER SENSIBILISIERUNGS-	

## 0. Verzeichnisse

---

MAßE $\Delta T$ UND $\Delta S$ IN DEN DREI GRUPPEN .....	133
ABB. 24: GRUPPENWEISE DARSTELLUNG DER LAGE- UND STEIGUNGSPARAMETER IPSATIVER REGRESSIONSGLEICHUNGEN VON $\Delta S$ AUF $\Delta T$ .....	134
ABB. 25: GRUPPENVERGLEICH DER SCHMERZCHRONIFIZIERUNG .....	136
ABB. 26: GRUPPENVERGLEICH DER DEPRESSIVEN KOMORBIDITÄT.....	137
ABB. 27: GRUPPENVERGLEICH DER HABITUELLEN ÄNGSTLICHKEIT .....	137
ABB. 28: GRUPPENVERGLEICH DER FURCHT-VERMEIDUNGS-TENDENZ.....	138
ABB. 29: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN SCHMERZSCHWELLEN UND CHRONIFIZIERUNGSDAUER IN MONATEN .....	140
ABB. 30: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN SCHMERZSCHWELLEN UND DEPRESSIVITÄT .....	142
ABB. 31: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN SCHMERZSCHWELLEN UND ÄNGSTLICHKEIT .....	143
ABB. 32: GRUPPENWEISE DARSTELLUNG DER SELBST EINGESTELLTEN SCHMERZSCHWELLE PTADJ(CME). .....	170
ABB. 33A-C: LINEARE REGRESSION DES ABSOLUTEN INTENSITÄTSMABES CME AUF DIE ABSOLUTE REIZTEMPERATUR (REIZSTUFE) .....	172
ABB. 34A-C: LINEARE REGRESSION DES SENSIBILISIERUNGSMABES $\Delta CME$ AUF DIE ABSOLUTE REIZTEMPERATUR.....	173
ABB. 35A-C: DARSTELLUNG DER SUBJEKTIVEN INTENSITÄTSEINSCHÄTZUNGEN CME ÜBER ALLE 16 REIZE .....	175
ABB. 36A: AKTIVIERUNGEN SCHMERZRELEVANTER HIRNAREALE IN DER GRUPPE DER PATIENTEN MIT RÜCKENSCHMERZEN; BEDINGUNG STIMULATION .....	177
ABB. 36B: AKTIVIERUNGEN SCHMERZRELEVANTER HIRNAREALE IN DER GRUPPE DER GESUNDEN KONTROLLPROBANDEN; BEDINGUNG STIMULATION .....	177
ABB. 37A: ZEREBRALE AKTIVIERUNGEN IN DER GRUPPE DER FIBROMYALGIEPATIENTEN: BEDINGUNG STIMULATION.....	178
ABB. 37B: ZEREBRALE AKTIVIERUNGEN IN DER GRUPPE DER PATIENTEN MIT RÜCKENSCHMERZEN: BEDINGUNG <i>STIMULATION</i> . .....	178
ABB. 37C: ZEREBRALE AKTIVIERUNGEN IN DER GRUPPE DER GESUNDEN KONTROLLPROBANDEN: BEDINGUNG <i>STIMULATION</i> . .....	179
ABB. 38: AKTIVIERUNGEN SCHMERZRELEVANTER HIRNAREALE IN DER GRUPPE DER FIBROMYALGIEPATIENTEN; BEDINGUNG <i>INTENSITÄT</i> .....	179
ABB. 39: AKTIVIERUNGEN SCHMERZRELEVANTER HIRNAREALE IN DER GRUPPE DER FIBROMYALGIEPATIENTEN; BEDINGUNG <i>CME</i> .....	186

## TABELLEN

TAB. 1:	STICHPROBENBESCHREIBUNG DER FIBROMYALGIEPATIENTEN UND PATIENTEN MIT RÜCKENSCHMERZEN .....	58
TAB. 2:	STICHPROBENBESCHREIBUNG DER GESUNDEN KONTROLLPROBANDEN .....	59
TAB. 3:	ÜBERSICHT ÜBER DAS STUDIENKONZEPT .....	76
TAB. 4:	ÜBERSICHT DER UNABHÄNGIGEN VARIABLEN (UVs) IN ALLEN TEILSTUDIEN .....	76
TAB. 5:	ÜBERSICHT DER ABHÄNGIGEN VARIABLEN (AVs) IN ALLEN TEILSTUDIEN .....	77
TAB. 6:	VERSUCHSPLAN DER STUDIE I, 1.1 UND 1.2 (THERMISCHE DETEKTIONS- UND HITZESCHMERZSCHWELLEN) .....	93
TAB. 7:	VERSUCHSPLAN DER STUDIE I, 1.3 UND 1.4 (SENSIBILISIERUNGSMÄßE) .....	93
TAB. 8:	STUDIE I: UNABHÄNGIGE (UV) UND ABHÄNGIGE VARIABLEN (AV) .....	94
TAB. 9:	SOMATOSENSORISCHE UND THERMO-NOZIZEPTIVE SCHWELLEN DER GRUPPEN URS, FMS, KG .....	97
TAB. 10A:	LINEARE REGRESSIONSANALYSE FÜR AME AUF DIE REIZSTUFE .....	109
TAB. 10B:	LINEARE REGRESSIONSANALYSE FÜR CME AUF DIE REIZSTUFE .....	110
TAB. 11A:	MESSWIEDERHOLUNGSANALYSE FÜR DAS SENSIBILISIERUNGSMÄß $\Delta T$ .....	112
TAB. 11B:	LINEARE REGRESSIONSANALYSE FÜR $\Delta T$ AUF DIE REIZSTUFE .....	113
TAB. 12A:	MESSWIEDERHOLUNGSANALYSE FÜR DAS SENSIBILISIERUNGSMÄß $\Delta S$ .....	116
TAB. 12B:	LINEARE REGRESSIONSANALYSE FÜR $\Delta S$ AUF DIE REIZSTUFE .....	116
TAB. 13A:	MESSWIEDERHOLUNGSANALYSE FÜR DAS SENSIBILISIERUNGSMÄß $\Delta CME$ .....	119
TAB. 13B:	LINEARE REGRESSIONSANALYSE FÜR $\Delta CME$ AUF DIE REIZSTUFE .....	120
TAB. 13C:	MESSWIEDERHOLUNGSANALYSE FÜR DAS SENSIBILISIERUNGSMÄß $\Delta CME$ , OHNE PB. 50 .....	123
TAB. 13D:	LINEARE REGRESSIONSANALYSE FÜR $\Delta CME$ AUF DIE REIZSTUFE, OHNE PB. 50 .....	123
TAB. 14:	PEARSON'S PRODUKT-MOMENT-KORRELATIONEN VON $\Delta S$ MIT $\Delta CME$ (Z-STANDARDISIERT) .....	126
TAB. 15A:	PEARSON'S PRODUKT-MOMENT-KORRELATIONEN VON $\Delta T$ MIT $\Delta S$ (Z-STANDARDISIERT) .....	130
TAB. 15B:	LINEARE REGRESSIONSANALYSE FÜR $\Delta S$ ÜBER $\Delta T$ (Z-STANDARDISIERT) .....	131
TAB. 16:	IPSATIVE SPEARMAN-KORRELATIONEN VON $\Delta T$ MIT $\Delta S$ .....	132
TAB. 17:	LAGE- UND STEIGUNGSPARAMETER VON DER IPSATIVEN REGRESSION VON $\Delta S$ AUF $\Delta T$ .....	134
TAB. 18:	SCHMERZCHRONIFIZIERUNG UND PSYCHISCHE KOMORBIDITÄT IN DEN GRUPPEN URS, FMS, KG .....	138
TAB. 19:	VERSUCHSPLAN DER STUDIE II, 2.1 .....	168
TAB. 20:	VERSUCHSPLAN DER STUDIE II, 2.2 .....	168
TAB. 21:	STUDIE II: UNABHÄNGIGE (UV) UND ABHÄNGIGE (AV) VARIABLEN .....	169
TAB. 22:	DARSTELLUNG DER SCHMERZSCHWELLE $PT_{ADJ}(CME)$ IN DEN DREI GRUPPEN .....	170

## 0. Verzeichnisse

---

TAB. 23:	GRUPPENANALYSEN: ÜBERBLICK ÜBER HAUPTAKTIVIERUNGEN IN SCHMERZ- RELEVANTEN HIRNAREALEN .....	180
TAB. 24:	AUFLISTUNG DER AKTIVIERUNGEN IN SCHMERZRELEVANTEN HIRNAREALEN UNTER DER BEDINGUNG STIMULATION BEI ALLEN PROBANDEN.....	182
TAB. 25:	AUFLISTUNG DER AKTIVIERUNGEN IN SCHMERZRELEVANTEN HIRNAREALEN UNTER DER BEDINGUNG SCHMERZ BEI ALLEN PROBANDEN .....	183
TAB. 26:	AUFLISTUNG DER AKTIVIERUNGEN IN SCHMERZRELEVANTEN HIRNAREALEN UNTER DER BEDINGUNG INTENSITÄT BEI ALLEN PROBANDEN .....	184
TAB. 27:	AUFLISTUNG DER AKTIVIERUNGEN IN SCHMERZRELEVANTEN HIRNAREALEN UNTER DER BEDINGUNG CME BEI ALLEN PROBANDEN .....	187

## 1. Einleitung

*Man klagt so sehr bei jedem Schmerz und freut sich so selten, wenn man keinen hat. (Georg Christoph Lichtenberg<sup>1</sup>)*

Chronische Schmerzen stellen ein schwerwiegendes Problem sowohl für Betroffene als auch für die Gesellschaft dar. In einer neueren Übersichtsarbeit über Epidemiologie und Inanspruchnahmeverhalten bei chronischen Schmerzen berichten Nickel & Raspe (2001) eine mittlere Punktprävalenz von 15% in der Allgemeinbevölkerung, wobei die Angaben der einbezogenen Studien zwischen 2% und 40% schwanken. Insbesondere chronischer Rückenschmerz verursacht durch Behandlungskosten, krankheitsbedingte Fehlzeiten und Frühberentung enorme Kosten für das deutsche Gesundheitssystem (Hildebrand & Mense, 2001). Die Behandlung chronischer Schmerzen ist in der Regel mit einem hohen Zeitaufwand und Medikamentenkonsum verbunden, der zu den oft unbefriedigenden Ergebnissen in keinem Verhältnis steht. Viele Schmerzpatienten haben bereits eine lange Patientenkarriere hinter sich und beginnen daran zu zweifeln, dass ihnen überhaupt noch geholfen werden kann. Dies gilt besonders für Patienten mit einem schwer abgrenzbaren Schmerzsyndrom wie z. B. Fibromyalgie, das oft nicht als solches erkannt und mit einer somatoformen Schmerzstörung verwechselt wird.

Die Frage nach den Ursachen für die Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischem Schmerz ist bislang nicht befriedigend geklärt, insbesondere im Hinblick auf mögliche Prävention jedoch höchst relevant. Da es sich bei Schmerz um ein äußerst komplexes Phänomen handelt, bei dem neurophysiologische und psychosoziale Komponenten untrennbar verbunden sind, sind hier keine einfachen Antworten zu erwarten.

### *Begriffsklärung: Sensibilität und Sensibilisierung*

In der vorliegenden Arbeit wird die Frage gestellt, ob sich Patienten mit chronischem Schmerz in der Wahrnehmung experimenteller Schmerzreize von gesunden Probanden unterscheiden. Dabei werden mit *Sensibilität* und *Sensibilisierung* zwei zeitliche Aspekte der Schmerzwahrnehmung unterschieden. Während die Reizempfindlichkeit eines Individuums (beispielsweise seine

---

<sup>1</sup> zugeschrieben

## 1. Einleitung

---

Empfindungs- oder Schmerzschwellen) als Sensibilität bezeichnet wird, handelt es sich bei Sensibilisierung um eine Zunahme der subjektiven Reizintensität bei gleich bleibender, anhaltender (tonischer) oder wiederholter (repetitiver) Reizung. Sensibilität erfasst also statische, Sensibilisierung dynamische Aspekte der Schmerzwahrnehmung, wobei diese Unterscheidung in der Praxis nicht immer leicht zu treffen ist. Beide Phänomene können auf allen Verarbeitungsstufen des nozizeptiven (d. h. Schmerz verarbeitenden) Systems moduliert werden. Zudem beeinflussen sie sich gegenseitig: bei einer hohen Schmerzsensibilität können geringere Reizintensitäten schon Sensibilisierungsprozesse auslösen; Sensibilisierungsprozesse verändern ihrerseits die Schmerzsensibilität - meistens kurzfristig, manchmal aber auch permanent. Dieser Umstand macht diese beiden Wahrnehmungsphänomene im Zusammenhang mit der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischem Schmerz interessant.

Auch bei gesunden Personen lassen sich Sensibilisierungsprozesse bei schmerzhaften Reizen experimentell nachweisen. Studien mit chronischen Schmerzpatienten weisen jedoch darauf hin, dass sie bei diesen Patienten stärker ausgeprägt sind, d.h. dass die subjektive Intensitätssteigerung bei anhaltender oder wiederholter schmerzhafter Reizung bei den betroffenen Personen größer ist. Vor allem bei Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen lässt sich dies beobachten (Kleinböhl et al., 1999; Staud, Vierck, Cannon, Mauderli & Price, 2001). Außerdem gibt es chronische Schmerzsyndrome wie z.B. Fibromyalgie, bei denen regelmäßig eine deutlich gesteigerte Schmerzsensibilität auftritt. Diese und weitere Befunde geben Grund zu der Annahme, dass bei Patienten mit chronischem Schmerz bereits die Wahrnehmung des Schmerzes pathologisch verändert ist.

### *Zielsetzungen der vorliegenden Dissertation*

In dieser Arbeit sollen anderweitig vorliegende Befunde, die auf gesteigerte Schmerzsensibilität und Sensibilisierung bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen hinweisen (vgl. 2.2.2.2), mit experimentellen psychophysikalischen Hitzeschmerzparadigmen validiert und erweitert werden. Zwei verschiedene funktionelle Schmerzsyndrome, chronischer unspezifischer Rückenschmerz und Fibromyalgie, werden dabei mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Es wird vermutet, dass bei dem Schmerzsyndrom Fibromyalgie psychologische Faktoren wie veränderte Affektregulation eine größere Rolle spielen als bei chronischem unspezifischem Rückenschmerz (vgl. 2.2.2.1). Daher ist die Identifikation von Gemeinsamkeiten und Unterschieden dieser beiden Schmerzsyndrome hinsichtlich Schmerzsensibilität und Sensibilisierung von besonderem

Interesse. Der differentielle Informationsgehalt der verschiedenen erhobenen Sensibilitäts- und Sensibilisierungsmaße soll dazu beitragen, die Abgrenzung zwischen Fibromyalgie und chronischem unspezifischem Rückenschmerz zu präzisieren.

Zur Untersuchung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden in der Schmerzsensibilität der Schmerzpatienten und der gesunden Probanden werden vier verschiedene Hitzeschmerzschwellen als Maße für die thermo-nozizeptive Sensibilität verglichen. Die Detektionsschwellen für Wärme- und Kältereize dienen der Untersuchung der nicht-nozizeptiven Sensibilität. Die verschiedenen Sensibilitätsmaße erlauben die Erhebung verschiedener Aspekte der statischen Schmerzempfindlichkeit; die Berücksichtigung der thermischen Detektionsschwellen sollen Rückschlüsse auf die Spezifität der erhöhten Sensibilität für das nozizeptive System ermöglichen.

Subjektive Sensibilisierungsempfindungen bei tonischer Hitzereizung im Sekunden- bis Minutenbereich wurden mit zwei verschiedenen Sensibilisierungsprozeduren erhoben. Vorgegeben wurden Reize ober- und unterhalb einer subjektiven Schmerzschwelle. Insgesamt drei unterschiedliche Sensibilisierungsmaße sollten unterschiedliche Aspekte der Schmerzsensibilisierung erfassen. Durch unterschiedliche Eigenschaften der diesen Maßen zugrunde liegenden Skalen sowie der jeweiligen Antwortmodalitäten wird eine unterschiedlich starke Beeinflussung der Maße durch komplexe affektive und kognitive Prozesse vermutet.

Weiterhin sollen Zusammenhänge der verschiedenen Sensibilitäts- und Sensibilisierungsmaße mit Maßen der Schmerzchronifizierung sowie kognitiver und affektiver Komorbidität untersucht werden. Auch die Zusammenhänge der Schmerzwahrnehmung mit Furcht-Vermeidungstendenzen werden überprüft.

Durch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) sollen weiterhin zerebrale Korrelate subjektiver Sensibilität und subjektiver Sensibilisierungsprozesse bei tonischer Hitzeschmerzreizung untersucht werden. Neben einer Replikation früherer Studien, in denen eine einheitliche „Schmerzmatrix“ aktivierter Hirnregionen bei subjektiv gleicher Schmerzintensität gefunden wurde (vgl. 2.2.2.2), soll versucht werden, zerebrale Korrelate subjektiver Sensibilisierungsprozesse zu identifizieren.

## 2. Stand der Forschung

*Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird.*

*(Definition der IASP, 1979)*

Die Schmerzdefinition der *International Association for the Study of Pain* liefert einen Hinweis auf den biologischen Sinn akuter Schmerzen: als Folge einer tatsächlichen oder drohenden Schädigung des Organismus haben sie eine *Signal- und Warnfunktion*. Personen, die durch eine Schädigung des schmerzspezifischen Wahrnehmungssystems nicht mehr zur Wahrnehmung von Schmerzen in der Lage sind, sterben in der Regel früh. Ihnen fehlt das körpereigene Alarmsystem, das sie auf Gefahren und Verletzungen hinweisen könnte. Das seltene Krankheitsbild der kongenitalen (angeborenen) Schmerzinsensitivität zeichnet sich dadurch aus, dass durch die Störung spezifischer neurobiologischer Prozesse Schmerzen nicht wahrgenommen werden. Die Lebenserwartung der betroffenen Patienten ist nicht sehr hoch (Handwerker, 1999).

Akute Schmerzen, die mit einer aktuellen Schädigung verbunden sind, sind eindeutig lokalisierbar (z.B. Zahnschmerzen bei einer Wurzelentzündung, Wundschmerzen bei einer Schnittverletzung oder Schürfwunde) und motivieren zu einer möglichst schnellen Beseitigung der Ursache. Danach klingen sie schnell wieder ab. Die sensorischen Schmerzkomponenten, wie Lokalisation und Intensität des Schmerzes, stehen dabei im Vordergrund (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Es gibt verschiedene Ansichten darüber, ab welcher Zeitdauer anhaltender oder immer wiederkehrender Schmerzsymptomatik man von chronischen Schmerzen sprechen sollte. Häufig verwendete zeitliche Kriterien sind drei Monate (Schumacher & Brähler, 2002) oder sechs Monate (Kröner-Herwig, 1996). Oft kann man beobachten, dass sich der organische Befund im Laufe dieser Zeit stark verbessert hat oder gar nicht mehr vorliegt. Die Schmerzen haben sich somit von ihrer biologischen Ursache gelöst und ihre unmittelbare Funktion verloren (vgl. 2.2). Bei chronischen Schmerzen verschiebt sich der Schwerpunkt der Wahrnehmung von sensorischen auf motivational-affektive Schmerzanteile (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Es ist davon auszugehen, dass die Chronifizierung von Schmerzen ein multikausaler Prozess mit Einflussfaktoren auf allen Ebenen des Schmerzerlebens ist. Erschwerend kommt hinzu, dass das



System der Schmerzwahrnehmung sehr komplex ist und es nicht nur einen (neuronalen) Weg zu der bewussten Schmerzempfindung gibt. Die multiple Verarbeitung von Schmerz ist vermutlich dadurch zu erklären, dass die Fähigkeit zur Wahrnehmung von Schmerz lebenswichtig ist und Individuen, die mehr als ein System zur Wahrnehmung von Schmerz besitzen, daher einen evolutiven Vorteil besitzen.

Eine wichtige Überlegung an dieser Stelle betrifft die Unterscheidung der Schmerzwahrnehmung von ihren physiologischen Grundlagen. Die physiologischen Vorgänge im nozizeptiven System sind nicht mit der bewussten Empfindung von Schmerz gleichzusetzen. In der vorliegenden Arbeit soll den Zusammenhängen zwischen neurobiologischen Grundlagen der Nozizeption auf der einen Seite und dieser bewussten Empfindung des Schmerzes auf der anderen Seite nachgegangen werden. Insbesondere interessant sind solche Fälle, in denen sich diese Phänomene zu widersprechen scheinen. So klagen zum Beispiel manche Patienten nach einer Amputation über die Empfindung von Schmerz in dem amputierten Körperteil (Phantomschmerz), der nicht auf nozizeptiven Rezeptorsignalen aus der Peripherie beruhen kann. Ein anderes Beispiel, das mehr der Alltagserfahrung entspricht, ist die Zunahme der Schmerzempfindung trotz gleich bleibender Reizintensität (*Sensibilisierung* durch temporale Summation, vgl. 1 und 2.2.1.2), etwa wenn man eine heiße Kaffeetasse nur ein kurzes Stück weit tragen kann, weil die Hitze intensiver zu werden scheint. Phantomschmerz beruht vermutlich auf kortikalen Reorganisationsprozessen, während perzeptive Sensibilisierung das perzeptive Korrelat von Prozessen auf verschiedenen, interagierenden Ebenen der Schmerzwahrnehmung ist (vgl. 2.2.1)

Wichtig ist dabei, dass auch eine Schmerzempfindung ohne feststellbare objektive Grundlagen real ist. Die oben zitierte Definition der IASP unterscheidet explizit nicht zwischen Schmerz, der „mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben“ wird (Definition der IASP, 1979, s.o.). Schmerz ist also ein somatisches und psychisches Phänomen, das nicht primär von einer Gewebeschädigung abhängt.

In Abschnitt 2.1 werden die verschiedenen Stufen des nozizeptiven Systems im gesunden Zustand, d.h. bei der Verarbeitung von akutem, biologisch sinnvollem Schmerz, beschrieben. Von Sensibilisierungsprozessen auf verschiedenen Ebenen des nozizeptiven Systems, neuronaler Plastizität und chronischem Schmerz wird in Abschnitt 2.2 die Rede sein. Abschnitt 2.3 enthält einen Überblick der gängigen Methoden zur experimentellen Schmerzmessung.

## 2. Stand der Forschung

---

### **2.1 Neurophysiologische Grundlagen des Schmerzes**

Das schmerzspezifische Wahrnehmungssystem ist ähnlich aufgebaut wie die Systeme zur Verarbeitung anderer Sinnesreize. Die Reizaufnahme erfolgt über periphere, schmerzspezifische Rezeptoren. Schmerz leitende afferente Nervenfasern verlaufen von der Körperperipherie (oder, in einem speziellen Fall, den Viszera) nach einer Verschaltung im Hinterhorn des Rückenmarks über den Vorderseitenstrang bis in den Hirnstamm. Von dort werden die Schmerzsignale über Verschaltungen im Thalamus in verschiedene Kortexareale weitergeleitet. Es existiert also kein einheitliches „Schmerzzentrum“ im Gehirn, sondern ein Netzwerk von Hirnzentren, die für die bewusste Schmerzerfahrung relevant sind und spezielle Funktionen erfüllen.

Die folgenden Abschnitte beschreiben diesen Verarbeitungsweg im Detail.

#### **2.1.1 Periphere Schmerzverarbeitung**

Rezeptoren, die spezifisch auf sehr intensive, potenziell gewebsschädigende Reize reagieren, werden als *Nozizeptoren* bezeichnet. Es handelt sich dabei um freie Nervenendigungen mit unterschiedlichen Erregungsschwellen. Die meisten Nozizeptoren sind polymodal, reagieren also gleichermaßen auf mechanische, thermische und chemische Reize. Sie können nach drei Kriterien klassifiziert werden (Raja, Meyer & Campbell, 1990):

- a) Nach der Geschwindigkeit der Reizleitung in den zugehörigen Nervenfasern;
- b) nach der Modalität der Reize, die eine Erregung verursachen;
- c) nach der Reaktionscharakteristik auf noxische Reize (Aktivierungsschwellen).

Nozizeptoren werden entweder durch dünne markhaltige ( $A\delta$ -) oder durch marklose (C-) Nervenfasern innerviert, wobei die Zahl der C-Fasern überwiegt (Raja et al., 1990). Die Leitungsgeschwindigkeit von  $A\delta$ -Fasern beträgt 2,5-20m/s, die von C-Fasern unter 2,5m/s; beide Fasergruppen leiten die Erregung also verhältnismäßig langsam, verglichen mit  $A\alpha$ - oder  $A\beta$ -Fasern, die beispielsweise an der Innervation der Skelettmuskulatur beteiligt sind und Leitungsgeschwindigkeiten von bis zu 120 m/s ( $A\alpha$ -Fasern) bzw. 70 m/s ( $A\beta$ -Fasern) erreichen (Birbaumer & Schmidt, 1996). Man unterscheidet zwischen dem durch  $A\delta$ -Fasern übertragenen, gut lokalisierbaren, stechenden *ersten Schmerz* und dem sich langsam auf- und abbauenden, diffusen und dumpfen *zweiten Schmerz*, der durch C-Fasern übermittelt wird (Doppelschmerzphänomen, Handwerker, 1999).

Aufgrund von Unterschieden bezüglich erregender Reizmodalität und Reaktionsschwelle lassen sich sowohl nozizeptive A- als auch nozizeptive C-Fasern in weitere Gruppen unterteilen. Nozizeptive A-Fasern reagieren sowohl auf Hitze- als auch auf mechanische Reize und werden daher zusammen mit dem zugehörigen Nozizeptor als AMH-Einheiten (*Mechano Heat Responsive A Units*) bezeichnet. Man unterscheidet zwei Gruppen von AMH-Einheiten (Handwerker, 1999):

- a) AMH I-Einheiten mit hohen Erregungsschwellen und langsame Ansprechzeiten, die zunächst nur durch mechanische nozizeptive Reize erregbar sind und erst nach längerer Einwirkungszeit auf thermische nozizeptive Reize ansprechen; die Erregungsschwellen für Hitzereize liegen über 49°C (Raja et al., 1990);
- b) AMH II-Einheiten mit niedrigeren Schwellen und schnelleren Ansprechzeiten, die auf mechanische und thermische nozizeptive Reize reagieren. Die Erregungsschwellen für Hitzereize liegen hier bei ca. 43°C (Raja et al., 1990).

Nozizeptive C-Fasern reagieren zum Teil auf mechanische, zum Teil auf thermische Reize und zum Teil auf beide Reizmodalitäten. Dem entsprechend werden sie in folgende Gruppen unterteilt (u.a. Handwerker, 1999; Raja et al., 1990):

- a) CM-Einheiten, die auf mechanische nozizeptive Reize reagieren;
- b) CH-Einheiten, die auf thermische nozizeptive Reize reagieren;
- c) CMH-Einheiten, die auf mechanische und thermische nozizeptive Reize reagieren (polymodale Nozizeptoren);
- d) CM<sub>i</sub>H<sub>i</sub>-Einheiten, die unter normalen Umständen weder durch mechanische noch durch thermische nozizeptive Reize erregbar sind, aber durch Entzündungsprozesse sensibilisiert werden können und dann die gleichen Eigenschaften haben wie CMH-Einheiten (*silent nociceptors*, vgl. 2.2.1.1).

Die Erregungsschwellen thermozeptiver C-Fasern liegen bei ca. 43,6°C (Raja et al., 1990). Viele Nozizeptoren sind darüber hinaus sensibel für chemische Reize, vor allem für die pflanzliche Substanz Capsaicin (*chemosensitive Nozizeptoren*).

Die subjektive Schmerzempfindung ist also von der Erregung modalitätsspezifischer nozizeptiver Sensoren abhängig; diese allein reicht aber für eine bewusste Schmerzerfahrung nicht aus. Damit

## 2. Stand der Forschung

---

das nozizeptive Signal im Zentralnervensystem weitergeleitet wird und eine schmerzhaft empfindung auslöst, muss eine *zentrale Schmerzschwelle* überschritten werden. Diese hängt von der Anzahl der erregten Nozizeptoren ab und unterliegt zudem hemmenden Einflüssen in Rückenmark und Gehirn (Handwerker, 1999, vgl. 2.1.2 und 2.1.3).

Die Zellkörper der peripheren nozizeptiven Neurone liegen in den Hinterhornanglien (DRG, *Dorsal Root Ganglion*). Hier werden die unter anderem für Entzündungsprozesse relevanten Neuropeptide synthetisiert, insbesondere Substanz P, Neurokinin A (NKA) und CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*). Neben den hier beschriebenen Hautnozizeptoren gibt es auch nozizeptive Affenzen aus Gelenken und Viscera, die zum Teil spezifische Eigenschaften aufweisen (Handwerker, 1999).

Bei der Wahrnehmung von Schmerzen, die über verschiedene Fasertypen vermittelt werden, scheint es Altersunterschiede zu geben. Chakour, Gibson, Bradbeer & Helme (1996) untersuchten diese Thematik in einem Experiment, in dem laserinduzierte thermische Schmerzschwellen vor, während und nach einer Blockade des *Nervus radialis superficialis* an 15 älteren und 15 jüngeren Probanden erhoben wurden. Bei den jüngeren Probanden verursachte die differentielle Nervenblockade, die einen selektiven Ausfall der A-Fasern bewirkt, einen signifikanten Anstieg der Schmerzschwelle. Die Schmerzschwelle der älteren Probanden veränderte sich dagegen nicht. Die Autoren schließen daraus, dass bei älteren Probanden der Einfluss des C-Faser-Inputs die Schmerzwahrnehmung bestimmt, während die jüngere Probanden offenbar eher den A $\delta$ -Faser-Input, d.h. den *ersten Schmerz*, beurteilten.

Eine enge Verwandtschaft besteht zwischen der Nozizeption und einem anderen somatosensorischen System, nämlich der Temperaturwahrnehmung. Wärme- und Kältereize werden über ähnliche Rezeptoren und Bahnen vermittelt wie Schmerzinformationen und können bei starker Intensität auch als schmerzhaft wahrgenommen werden. Es gibt spezifische, voneinander unterscheidbare Wärme-, Kälte- und Hitzesensoren. Sie sind an der Wahrnehmung von Temperaturempfindungen und an der Thermoregulation des Organismus beteiligt (Birbaumer & Schmidt, 1996). Die maximale Aktivität der Kältesensoren liegt bei ca. 30°C, die der Wärmesensoren bei etwa 43°C. Bei einer schnellen Erwärmung auf über 45°C kann es zu einer paradoxen Kälteempfindung kommen, da unter diesen Umständen auch die Kältesensoren vorübergehend aktiviert werden. Hitzerezeptoren werden bei Temperaturen über 45°C aktiviert und können möglicherweise eher den Schmerz- als den Thermorezeptoren zugeordnet werden, da

Hitzereize als schmerzhaft und potentiell schädigend wahrgenommen werden (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Thermosensoren sind wie Nozizeptoren freie Nervenendigungen, wobei Kältesensoren in den oberen und Wärmesensoren in etwas tieferen Hautschichten liegen. Kälte- und Wärmesensoren unterscheiden sich dabei nicht nur durch ihre Lage und ihr Antwortverhalten, sondern auch durch die Leitungsgeschwindigkeit der zugehörigen Nervenfasern. Die Signalübertragung von Kältereizen erfolgt im Wesentlichen durch dünne markhaltige A $\delta$ -Fasern, die Signalübertragung von Wärmereizen dagegen durch langsamer leitende marklose C-Fasern (Birbaumer & Schmidt, 1996). Durch die unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeit der zugehörigen Nervenfasern haben Wärme- und Kältewahrnehmung, wie erster und zweiter Schmerz, unterschiedliche zeitliche Charakteristika.

Es handelt sich bei den die Thermosensoren innervierenden Nervenfasern also um die gleichen Fasergruppen, die auch für die Nozizeption relevant sind. Außerdem übertragen die gleichen Nervenbahnen, die für die Weiterleitung thermischer Informationen in den Kortex verantwortlich sind, auch nozizeptive Reize. Durch die gute Vergleichbarkeit des thermozeptiven Systems mit dem nozizeptiven System sind thermische Reize gut für einen Vergleich der Charakteristika nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Reize geeignet.

### 2.1.2 Spinale Verschaltung und Weiterleitung

Die peripheren nozizeptiven Nervenfasern treten über die Hinterwurzel in das Rückenmark ein, wo die Schmerzinformation im Hinterhorn auf zentrale nozizeptive Neurone umgeschaltet wird. Vier der zehn der *Laminae* (histologisch abgrenzbare Zellschichten) im Rückenmark spielen für die Schmerzverarbeitung eine Rolle, allerdings enthält keine davon ausschließlich nozizeptive Neurone. Abhängig von der Art der Afferenzen werden Hinterhornneurone in verschiedene Klassen aufgeteilt; zwei dieser Klassen sind für die Nozizeption relevant (Mendell, 1966; Cervero, 1986; Handwerker, 1999):

- Class 3-Neurone: nozizeptorspezifische Neurone (*nociceptive-specific*, NS-Neurone; vor allem in Lamina I), die speziell auf nozizeptiven Input reagieren. Class 3a- Neurone sind rein mechanosensitiv, Class 3b- Neurone mechano- und thermosensitiv.
- Class 2-Neurone: multirezeptive Neurone (*low-threshold* bzw. *wide-dynamic-range*, WDR-Neurone; vor allem in Laminae IV und V), die sowohl auf nozizeptive als

## 2. Stand der Forschung

---

auch auf nicht nozizeptive Reize reagieren. Noxische Reize erzeugen höhere Entladungsfrequenzen.

Die wichtigsten Transmitter bei der Übertragung nozizeptiver Information an den Hinterhornneuronen des Rückenmarks sind erregende Aminosäuren, insbesondere Glutamat. Ein bestimmter Typ von Glutamatrezeptoren, der NMDA- (N-methyl-D-aspartat-) Rezeptor, ist von großer Bedeutung für spinale Sensibilisierungsprozesse. In diesem Zusammenhang sind auch WDR-Neurone relevant (vgl. 2.2.1.1). Nozizeptive Afferenzen aus anderen Körperregionen, insbesondere den Viscera, konvergieren zum großen Teil auf die gleichen Hinterhornneurone wie die Hautafferenzen (viszerosomatische Konvergenz).

Vorwiegend über Vorderseitenstrangbahnen (*Tractus spinothalamicus*) wird die Information in Richtung Hirnstamm geleitet. Dort werden nozizeptive Afferenzen aus dem Kopfbereich, insbesondere dem *Nervus Trigemini*, in die aufsteigenden Bahnen zum Thalamus integriert, wo eine erste Verarbeitung sowie Weiterleitung in verschiedene kortikale und subkortikale Areale erfolgt (Birbaumer & Schmidt, 1996). Absteigende Bahnsysteme modulieren dabei die aufsteigende Information (Abb. 1; zur *absteigenden Hemmung* vgl. 2.1.3). Die meisten, aber nicht alle nozizeptiven Afferenzen werden bis in den Thalamus weitergeleitet. Ein Teil der zentralen nozizeptiven Neurone endet in Reflexbögen in Rückenmark oder Hirnstamm, die die motorische und vegetative Komponente des Schmerzes beeinflussen (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Eine der historisch wichtigsten Theorien zur Verarbeitung von Schmerzreizen auf der Ebene des Rückenmarks ist die *Gate-Control-Theorie* (Melzack & Wall, 1965). Die Autoren entwickelten damit ein Konzept der Modulation von Schmerzinformationen durch ein zentrales Hemmsystem. Wie bereits erwähnt, erfolgt die erste Verschaltung der peripheren nozizeptiven Afferenzen auf ZNS-Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks. Melzack und Wall (1965) vermuteten die Existenz eines Tormechanismus (*gate*), der bereits an dieser Stelle den Einstrom nozizeptiver Information kontrolliert, noch bevor der Schmerz bewusst wahrgenommen wird.

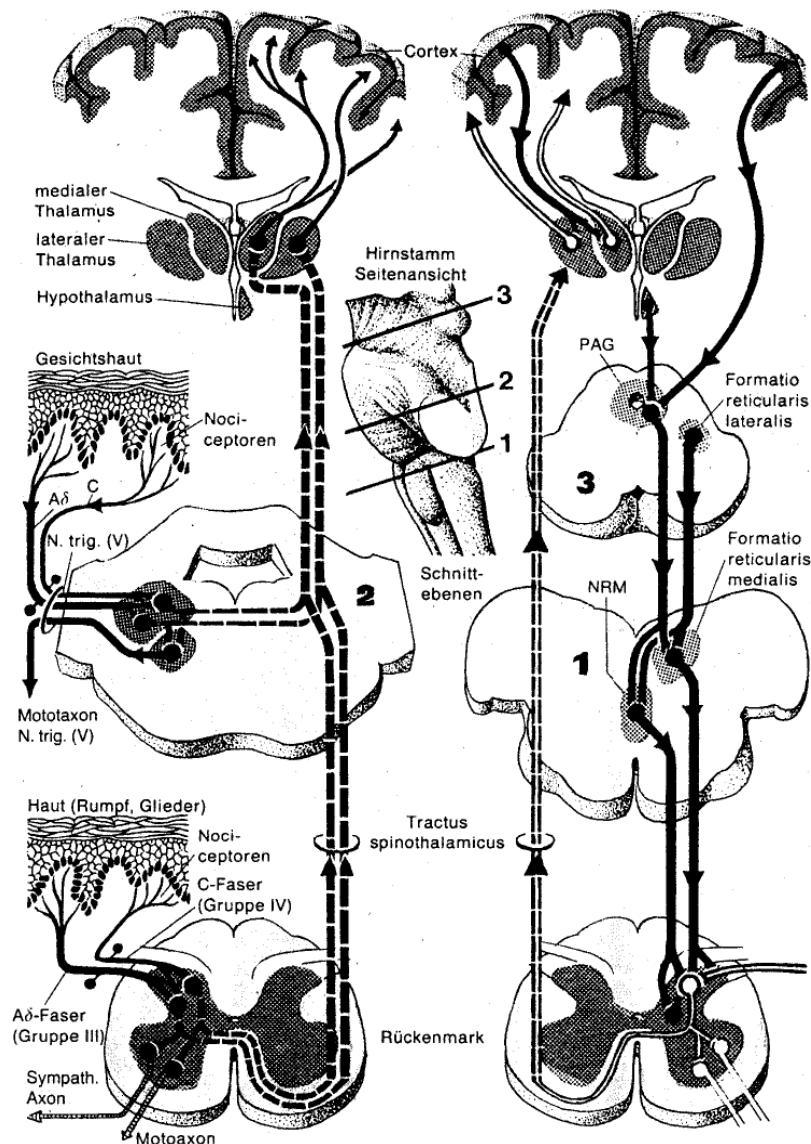


Abb. 1: Schmerzweiterleitung (links) und -hemmung (rechts) im Zentralnervensystem. Die Darstellung ist auf die spinothalamische Bahn und hinzukommende Afferenzen aus dem Kopfbereich beschränkt. PAG: Periaquäduktale Grau; NRM: Nucleus Raphe Magnus. Aus Birbaumer & Schmidt, 1996, mit Genehmigung des Springer-Verlages und des Erstautors.

Die Autoren nahmen an, dass die entsprechenden nozizeptiven Hinterhornneurone nicht nur durch Schmerz leitende Aδ- und C-Afferenzen erregt werden, sondern dass ebenso eine Hemmung dieser Neurone möglich ist. Dies könne entweder durch die parallele Aktivierung peripherer mechanozeptiver Aβ-Neurone oder durch von absteigenden Bahnen aus hemmenden Regionen im Hirnstamm innervierte Neurone geschehen. Dem Modell zufolge bestimmt das Verhältnis der Aktivität nozizeptiver und hemmender Neurone, wie weit das „Tor geöffnet“ ist, d. h. wie viel von der schmerzrelevanten Information tatsächlich das Gehirn erreicht. Die Autoren

## 2. Stand der Forschung

---

fürten hiermit das Konzept der *zentralen*, also durch zentralnervöse Vorgänge beeinflussten *Schmerzschwelle* ein (im Gegensatz zu den Erregungsschwellen der peripheren Rezeptoren; vgl. 2.1.1).

Sufka & Price (2002) beurteilen die *Gate-Control-Theorie* in einer aktuellen Neubetrachtung ihrer Annahmen als historisch sehr einflussreich und als Einstieg in die Thematik sehr gut geeignet. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die Theorie nach heutigem Kenntnisstand als Arbeitsmodell für Schmerzforscher zu allgemein gehalten ist und der Komplexität der Zusammenhänge nicht gerecht wird.

Obgleich die Gate-Control-Theorie aus aktueller Sicht die komplexen Zusammenhänge zu stark vereinfacht, sind einige wichtige, auch heute noch anerkannte Konzepte darin enthalten. So gehen z.B. die Ideen der zentralen Schmerzschwelle, der zentralen Summation und der deszendierenden Schmerzhemmung auf diese Theorie zurück. Zentrale Summationsprozesse, also eine Steigerung der neuronalen Aktivität durch wiederholte Reizung (*zeitliche Summation*, vgl. *wind-up*, 2.2.1.1) oder durch die Stimulation eines größeren Reizareals (*räumliche Summation*), sind entscheidend für Sensibilisierungsempfindungen im Sekunden- und Minutenbereich (vgl. 2.2.1.1). Die Annahme deszendierender Hemmsysteme, die die spinalen Hemmmechanismen aktivieren können und somit eine zerebrale Kontrolle bereits auf spinaler Ebene ermöglichen, lässt sich inzwischen auch neuroanatomisch begründen. Der Verlauf der hemmenden Bahnen von Kernregionen im Hirnstamm, insbesondere im *Periaquäduktalen Grau* (PAG) und im *Nucleus Raphe Magnus* (NRM), über dorsolaterale Bahnen im Rückenmark wird z. B. von Basbaum & Jessel (2000) beschrieben (Abb. 1, vgl. 2.1.3). Abgesehen von der durch endogene Opioide vermittelten deszendierenden Schmerzhemmung ist auch eine segmentale Hemmung möglich, die durch hemmende Interneurone innerhalb des Hinterhorns des Rückenmarks wirksam werden. Eine wichtige Rolle spielen hier die Neurotransmitter Adenosin und GABA (*Gamma Aminobutyric Acid*).

Als einen wesentlichen Beitrag zur Schmerzforschung führte die Gate-Control-Theorie auch die mehrdimensionale Betrachtungsweise des Schmerzes ein. Melzack und Wall (1965) gingen davon aus, dass nicht ein einzelnes „Schmerzzentrum“ im Gehirn, sondern mehrere räumlich und funktionell nur lose verbundene Bereiche für die Verarbeitung von Schmerz verantwortlich sind. Diese Vermutung wurde durch anatomische Studien und bildgebende Verfahren mehrfach bestätigt (siehe 2.1.3).



### 2.1.3 Zerebrale Schmerzverarbeitung

Man unterscheidet heute verschiedene Schmerzkomponenten, d.h. Aspekte des Schmerzerlebens, die für den Gesamteindruck des Schmerzes eine unterschiedlich große Rolle spielen können. Die Definition des Schmerzes der IASP, die Kapitel 2 vorangestellt ist, spricht explizit von einem „Sinnes- und Gefühlserlebnis“. Bereits Melzack und Casey (1968) unterscheiden zwischen einer *sensorisch-diskriminativen*, einer *motivational-affektiven* sowie einer *kognitiv-evaluativen* Schmerzkomponente. Verschiedene Studien konnten diesen Komponenten unter Verwendung unterschiedlicher bildgebender Verfahren neuronale Korrelate zuweisen. Offenbar werden sensorische, affektive und kognitive Schmerzanteile in stark interagierenden Netzwerken von verschiedenen Hirnregionen sowohl seriell als auch parallel verarbeitet (*pain neuromatrix*, Melzack, 1999; Price, 2000), wobei diese drei Schmerzkomponenten stark interagieren und oft nicht klar zu trennen sind. Der Verlauf der Schmerzbahnen im Zentralnervensystem wird von Treede et al. (1999) anschaulich beschrieben; eine aktuelle Metaanalyse über zerebrale Korrelate der Schmerzwahrnehmung findet man bei Apkarian, Bushnell, Treede & Zubieta (2005). Die subkortikale und kortikale Verarbeitung der verschiedenen Schmerzkomponenten wird in den folgenden Abschnitten beschrieben (vgl. Abb. 2).

Davis (2003) weist darauf hin, dass funktionelle Bildgebung bei Schmerz mit spezifischen Problemen verbunden ist, die man bei der Interpretation der Ergebnisse nicht aus den Augen verlieren darf. Sie erinnert daran, dass durch experimentelle Schmerzreizung verschiedene Typen von Neuronen aktiviert werden, die bei den meisten Schmerzreizmethoden nicht alle nozizeptiv sind. Auch enthielten schmerzrelevante Kortexareale bei weitem nicht nur nozizeptive, sondern in der Regel sogar eine überwiegende Anzahl nicht-nozizeptiver Neurone, deren relativer Anteil am BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*)-Signal nicht ermittelt werden könne. Dies macht nach Angabe der Autorin die Identifikation einer schmerzbedingten Aktivierung schwierig. Diese Einwände sind bei der Interpretation der Ergebnisse bildgebender Studien in Betracht zu ziehen.

Eine weitere Problematik bei der Identifikation von Verarbeitungsarealen der verschiedenen Schmerzkomponenten ist der Umstand, dass die Schmerzkomponenten mit einander kovariieren. Eine Variation der Stimulusintensität beispielsweise wird nicht nur die Aktivität der sensorischen Schmerzareale beeinflussen, sondern auch motivational-affektive Auswirkungen haben; Schmerzintensität und –aversivität sind hoch korreliert. Eine Dissoziation der verschiedenen Schmerzkomponenten, wie sie z. B. von Rainville, Duncan, Price Carrier & Bushnell (1997) und Hofbauer, Rainville, Duncan & Bushnell (2001) durch hypnotische Suggestion erreicht oder in

## 2. Stand der Forschung

der Fallstudie von Ploner, Freund & Schnitzler (1999) durch Hirnläsion verursacht wurden (s. u.), bietet daher die sichersten Anhaltspunkte für eine Abgrenzung der Schmerzkomponenten auf zerebraler Ebene.

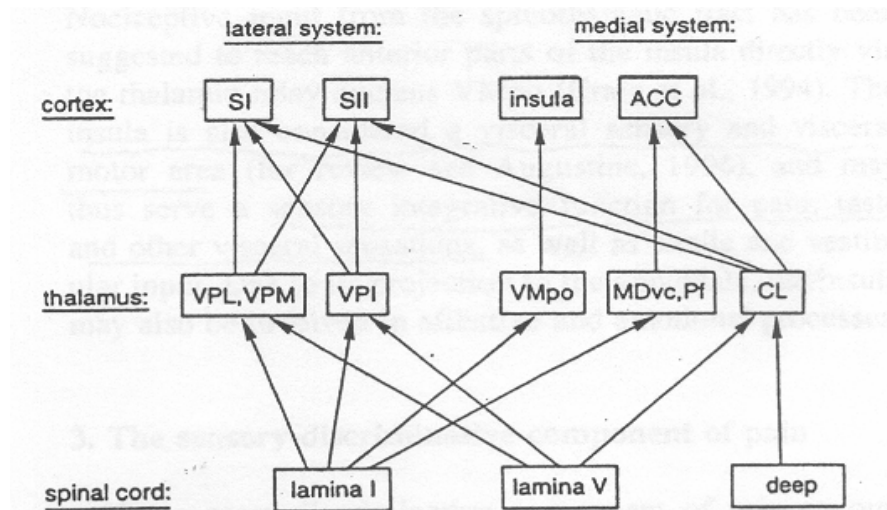


Fig. 1. Cortical areas that receive information from the spinothalamic tract. Main spinothalamic and thalamocortical projections were summarized and simplified from several reports on the central nociceptive pathways in the monkey (Vogt et al., 1979; Willis, 1985; Apkarian and Shi, 1994; Craig, 1996). Cortico-cortical connections are not shown. ACC, anterior cingulate cortex; CL, centrolateral nucleus; MDvc, ventrocaudal part of medial dorsal nucleus; Pf, parafascicular nucleus; SI, primary somatosensory cortex; SII, secondary somatosensory cortex; VMpo, posterior part of ventromedial nucleus; VPI, ventral posterior inferior nucleus; VPL, ventral posterior lateral nucleus; VPM, ventral posterior medial nucleus.

Abb. 2: Vereinfachte Darstellung der spinothalamischen Afferenzen über verschiedene Thalamuskern in sensorische und affektive schmerzverarbeitende Hirnareale. SI: Primärer somatosensorischer Kortex; SII: Sekundärer somatosensorischer Kortex; insula: Insulärer Kortex; ACC: Anteriorer cingulärer Kortex; VPL: Nucleus ventralis posterolateralis; VPM: Nucleus ventralis posteromedialis; VPI: Ventroposterioinferiorer Nucleus; VMpo: Nucleus lateralis posterior; MDvc: ventrokaudaler Teil der dorsomedialen Nuclei; Pf: Nucleus parafascialis; CL: Nucleus centralis lateralis. Aus Treede et al., 1999; Abbildung und Text mit Genehmigung des Elsevier-Verlages.

### *Sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente*

Die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes beinhaltet Informationen über Lokalisation, Intensität und Qualität noxischer Reize. Sie wird über das so genannte *laterale System* übertragen: Afferenzen ziehen durch den Hirnstamm über laterale Thalamuskern in den *primären (SI)* und *sekundären somatosensorischen Kortex (SII)* (vgl. Abb. 2). Dabei wird SI kontralateral zum stimulierten Areal, SII bilateral aktiviert (Treede et al., 1999). In mehreren

Studien konnte eine Beziehung zwischen der Intensität eines Schmerzreizes und der Aktivierung in SI festgestellt werden (z. B. Bornhövd et al., 2002; Coghill, Sang, Maisog & Iadarola, 1999; Timmermann et al., 2001; Chen, Niddam, Crawford, Oostenveld & Arendt-Nielsen, 2002). In einer PET-Studie von Hofbauer et al. (2001, s.o.) gelang eine Trennung des Einflusses der Stimulusintensität von konfundierenden Einflüssen motivationaler und kognitiver Variablen, indem die wahrgenommene Stimulusintensität durch hypnotische Suggestion variiert wurde. Auch hier entsprachen den Veränderungen der wahrgenommenen Stimulusintensität systematische Veränderungen im primären somatosensorischen Kortex.

Allerdings findet man nicht in allen bildgebenden Studien mit schmerzhafter Stimulation eine Aktivierung von SI. Möglicherweise werden vorhandene Effekte maskiert, wenn in der Kontrollbedingung z.B. durch taktile Reize nicht nozizeptive SI-Neurone aktiviert werden. Es handelt sich hier um eines der Probleme, die von Davis (2003) angesprochen werden (s.o.). Möglicherweise ist die Aktivierung von SI bei schmerzhafter Reizung auch von der Art der Stimulation abhängig; denkbar wäre z.B. ein Einfluss räumlicher und zeitlicher Summationsprozesse, also eine deutlichere SI-Aktivierung bei einem größerem Stimulationsareal oder länger andauernder Reizung (Apkarian, Gelnar, Krauss & Szeverenyi, 2000; Peyron, Laurent & Garcia-Larrea, 2000). Bushnell et al. (1999) berichten außerdem eine starke Abhängigkeit der SI-Aktivierung von kognitiven Faktoren und geben zu bedenken, dass die somatotopische Aufteilung von SI zu räumlich sehr begrenzten Aktivierungen führen kann, die in Gruppenanalysen aufgrund individueller anatomischer Unterschiede schwer zu finden sind.

Es ist bekannt, dass die Verarbeitung taktiler Reize in SI und SII somatotopisch organisiert ist, was vermutlich der präzisen Lokalisation der Reize dient (z. B. Stippich et al., 1999; Ruben et al., 2001). Berman, Kim, Talati & Hirsch (1998) untersuchten in einer fMRT-Studie die Verarbeitung schmerzhafter Kälte- und Hitzereize in SI und fanden eine somatotopische Abbildung der Stimulationsareale Hand und Fuß, die die Autoren auf die Berührung zurückführen. Allerdings zeigten sich topographische Unterschiede in der Aktivierung abhängig davon, ob Kälte- oder Hitzereize verwendet wurden. Die Autoren schließen daraus auf die Existenz eines separaten Systems in SI, das Temperaturwahrnehmungen verarbeitet. Dieser Befund lässt die Vermutung aufkommen, dass ein vergleichbares System auch für die Schmerzwahrnehmung existiert.

In vielen bildgebenden Studien kann eine bilaterale SII-Aktivierung bei schmerzhafter Reizung festgestellt werden (vgl. Treede, Apkarian, Bromm, Greenspan & Lenz 2000). Auch für diese

## 2. Stand der Forschung

---

Region fanden sich Einflüsse sensorischer Reizcharakteristika, insbesondere der Reizintensität (z.B. Coghill et al., 1999). Timmermann et al. (2001) fanden in einer MEG-Studie einen nichtlinearen Verlauf der Aktivierung in SII in Abhängigkeit von der Stimulusintensität. Bei Reizen deutlich oberhalb der subjektiven Schmerzschwelle stieg die Aktivierung in SII sprunghaft an. Die Autoren folgern, dass SII weniger an der Kodierung der Schmerzintensität wie SI, sondern allgemeiner an der Erkennung eines Stimulus als schmerzhaft beteiligt ist.

Eine eindeutige Zuordnung von SI und SII zu der Verarbeitung sensorisch-diskriminativer Schmerzinformationen liefert eine Fallstudie von Ploner et al. (1999, s.o.). Der betroffene Patient, der durch einen Schlaganfall SI- und SII-Läsionen erlitten hatte, konnte Reize in ihrer Schmerzintensität nicht mehr unterscheiden, während seine affektive Reaktion auf diese Reize unverändert war.

### *Affektiv-motivationale Schmerzkomponente*

Die Verarbeitung der „affektiv-motivationalen“ Schmerzkomponente erfolgt über das *mediale System*. Die Afferenzen verlaufen über mediale Thalamuskern zum *anterioren cingulären Kortex (ACC)*, zur *Insula* (vgl. Abb. 2) sowie in *präfrontale Kortexareale*. Hier findet eine Einschätzung der gefühlsmäßigen Relevanz des Schmerzreizes statt (Treede et al., 1999). Tatsächlich findet man in bildgebenden Studien sehr häufig eine Aktivierung des anterioren Cingulum sowie eine bilaterale Aktivierung der Insula bei schmerzhafter Reizung (Peyron et al., 2000; Apkarian et al., 2005). Insula-Areale sind an Gedächtnisfunktionen, emotionalen Reaktionen und der Integration von sensorischen und viszerale Informationen beteiligt (Derbyshire et al., 1997; Treede et al. 2000). Ähnlich wie im somatosensorischen Kortex (SI und SII) lässt sich auch im insulären Kortex eine somatotopische Strukturierung finden (z. B. Ostrowsky et al., 2002; Brooks, Zambreanu, Godinez, Craig & Tracey, 2005).

Der anteriore cinguläre Kortex hat sensorische, affektive und kognitive Unterareale und spielt vermutlich für alle drei Komponenten der Schmerzwahrnehmung eine Rolle (Devinsky, Morrell & Vogt, 1995; Bush, Luu & Posner 2000; Büchel et al., 2002). Büchel et al. (2002) differenzierten in einer fMRT-Studie, in der nozizeptive und nicht nozizeptive Laserreize verwendet wurden, zwischen ACC-Arealen mit verschiedenen Reiz-Reaktions-Funktionen bei schmerzhafter und nicht schmerzhafter Stimulation verschiedener Intensität. Die Autoren berichten, dass die Aktivierung im ventralen posterioren ACC nicht zwischen nicht schmerzhaften Reizen unterschiedlicher Intensität unterscheidet, mit zunehmender

Schmerzintensität aber linear ansteigt. Im dorsalen anterioren ACC wurde dagegen nur eine unterschiedliche Aktivierung bei subliminalen und deutlich spürbaren Reizen gefunden; nach Interpretation der Autoren lässt dies auf eine Beteiligung der Region an bewusster Reizwahrnehmung und kognitiver Verarbeitung schließen. Die Aktivierung im dorsalen posterioren ACC schließlich differenzierte nicht nur zwischen schmerzhaften, sondern auch zwischen nicht schmerzhaften Reizen unterschiedlicher Intensität, was eine Beteiligung an somatosensorischer Reizverarbeitung vermuten lässt (Büchel et al., 2002).

In verschiedenen Studien wurde eine Relevanz des ACC an der Einschätzung der Aversivität eines Reizes (Rainville et al., 1997; Tölle et al., 1999, Büchel et al., 2002) sowie an Aufmerksamkeits- und Antizipationsprozessen (Davis, Taylor, Crawley, Wood & Mikulis, 1997; Ploghaus et al., 1999) nachgewiesen. Bei hypnotischer Beeinflussung der Aversivität eines Schmerzreizes bei unveränderter Intensität fanden Rainville et al. (1997) einen starken Zusammenhang mit einer Aktivierung des ACC.

Die Bedeutung der affektiven Schmerzkomponente für das Gesamterleben des Schmerzes wird deutlich, wenn man den starken und differentiellen Einfluss von Emotionen auf die Schmerzwahrnehmung betrachtet. Dieser aus evolutiver Sicht sinnvolle enge Zusammenhang zwischen Schmerz und Affekt ist auch daran erkennbar, dass sich die zerebrale Verarbeitung dieser beiden Phänomene stark überschneidet (Rhudy & Meagher, 2001). Schmerz und Gefühl liegen also schon rein anatomisch gesehen eng bei einander.

### *Kognitive Schmerzkomponente*

Über die zerebrale Verarbeitung kognitiv-evaluativer Prozesse ist noch am wenigsten bekannt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass hier frontale Bereiche beteiligt sind, zumal in vielen Studien eine schmerzkorrelierte Aktivierung insbesondere des präfrontalen Kortex gefunden wurde (Apkarian et al., 2005). Eine genaue Lokalisation ist, zumindest durch eine anatomische Studie der Nervenbahnen, schwierig. Vermutlich erfolgt die Innervation durch kortexinterne Verbindungen; diese sind schwer zu identifizieren, da es keine Kortexregion gibt, die exklusiv für die Verarbeitung von Schmerz zuständig ist und somit als Ausgangspunkt genommen werden könnte (nach Treede et al., 1999).

Lorenz, Minoshima & Casey (2003) beobachteten eine negative Korrelation zwischen der Aktivität des *dorsolateralen präfrontalen Kortex* (DLPFC) einerseits und negativem Schmerzaffekt andererseits, was die Autoren auf einen kognitiver Hemmmechanismus affektiver

## 2. Stand der Forschung

---

Schmerzanteile zurückführen. Im Einklang mit dieser Vermutung stehen die Ergebnisse einer aktuellen Studie von Schmahl et al. (2006), die bei Borderline-Patienten, bei denen auf phänomenologischer Ebene eine reduzierte Schmerzwahrnehmung beobachtet werden kann, eine Überaktivität des DLPFC bei gleichzeitiger Deaktivierung des perigenualen ACC fanden. Auch der ACC ist an der kognitiven Verarbeitung von Schmerzreizen beteiligt (siehe oben).

Auch durch kognitive Prozesse wie Aufmerksamkeitsprozesse (Valet et al., 2004) und Antizipation (Ploghaus et al., 1999) kann die Schmerzwahrnehmung beeinflusst werden, in der Regel in Richtung einer verminderten subjektiven Schmerzintensität oder –aversivität (*unpleasantness*). Möglicherweise handelt es sich bei der kognitiven Schmerzkomponente um eine übergeordnete Instanz, durch die affektive und sensorische Schmerzanteile modulieren werden können (Jochims, Ludäscher, Bohus, Treede & Schmahl, 2006).

Ein Modell zur Interaktion sensorischer, affektiver und kognitiver Schmerzkomponenten wurde von Price (2000) vorgestellt. Der Autor unterscheidet die unmittelbare affektive Reaktion auf Schmerz von dem auf langfristige Konsequenzen des Schmerzes bezogenen sekundären Schmerzaffect (*secondary pain affect*), der stark von kognitiven Faktoren wie Erinnerungen und Erwartungen geprägt ist. Die Verarbeitung der verschiedenen Schmerzkomponenten erfolgt nach dem Modell des Autors einerseits parallel durch Aktivierung der relevanten Hirnstrukturen über aufsteigende thalamospinale Bahnen (laterales und mediales System, siehe oben). Zusätzlich erfolgt eine diesen Prozessen nachgeordnete serielle Verarbeitung der schmerzhaften Information über kortikolimbische Bahnen, die von SI und SII über posteriore parietale Strukturen und den insulären Kortex zu Amygdala, perirhinalem Kortex und Hippocampus ziehen, um schließlich bei den gleichen Strukturen zu enden, die über das mediale System direkt aktiviert werden (s. o.). Dieser serielle Verarbeitungsweg ermöglicht eine Integration der somatosensorischen Schmerzinformation mit zusätzlichen sensorischen Informationen (z.B. visuell oder auditorisch) sowie mit Lern- und Gedächtnisinhalten; sensorische und kognitive Schmerzanteile wirken demnach auf die affektive Schmerzkomponente zurück (nach Price, 2000). Außerdem existieren direkte Verbindungen zwischen Thalamus und *Amygdala*, die eine sehr schnelle, hauptsächlich nicht bewusste affektive Reiz- und auch Schmerzverarbeitung ermöglichen (Phelps & LeDoux, 2005). Aus diesen Überlegungen folgt, dass die verschiedenen Komponenten der Schmerzwahrnehmung aufgrund ihrer komplexen Interaktionen nur schwer zu trennen sind.

### *Weitere schmerzrelevante Hirnareale*

Schmerzkorrelierte Aktivierungen in *Cerebellum*, *Nucleus Ruber* und *Putamen* (Bingel et al., 2002) sind vermutlich auf motorische Handlungsvorbereitung (Vermeiden des Schmerzreizes) oder deren Hemmung zurückzuführen. Becerra, Breiter, Wise, Gonzales & Borsook (2001) fanden Aktivierungen in Gehirnbereichen, die mit Belohnungs- und Bestrafungsprozessen in Zusammenhang gebracht werden (*basales Vorderhirn*, *ventrales Tegmentum/periaquäduktale Grau*, *ventrales Striatum* und *Nucleus Accumbens*), was auf die Aversivität des Schmerzes und die daraus folgende bestrafende Wirkung zurückgeführt wird.

### *Deszendierende Schmerzhemmung*

Die Existenz absteigender Hemmsysteme, die den Einstrom der nozizeptiven Information bereits auf Rückenmarksebene modulieren, wurde bereits in Abschnitt 2.1.2 angesprochen. Die meisten dieser absteigenden Bahnen verlaufen im dorsolateralen Strang des Rückenmarks (vgl. Abb. 1). An dem schmerzhemmenden Netzwerk sind in erster Linie Hirnstamm- und Mittelhirnstrukturen beteiligt. Eine zentrale Rolle spielt das *periaquäduktale Grau* (PAG), eine Region mit hoher Opioidrezeptordichte und daher Ansatzpunkt für körpereigene (endogene) Opioide. Diese Transmitter hemmen die Aktivität nozizeptiver Neurone und wirken daher analgetisch. Die Wirkung des endogenen Opioidsystems auf die spinalen Schmerzafferenzen im Hinterhorn des Rückenmarks wird über absteigende Bahnen unter Beteiligung serotonerger Kerne (wie den *Nucleus Raphe Magnus*) und noradrenergischer Kerne (*Locus Coeruleus*) vermittelt (Handwerker, 1999). Deszendierende Schmerzhemmung kann sowohl als Dauerzustand als auch als Reaktion auf nozizeptive Signale wirksam werden. Andere, nicht oder nur teilweise opioidabhängige Formen zentraler Schmerzhemmung beinhalten z. B. Schmerzreduktion durch Aufmerksamkeitsablenkung oder *diffuse noxious inhibitory control* (DNIC), d.h. Unterdrückung der Schmerzwahrnehmung durch andere, „konkurrierende“ Schmerzreize (Handwerker, 1999). Stressinduzierte Hypo- oder Analgesie, d.h. Unterdrückung der Schmerzwahrnehmung bei starker psychischer Anspannung, ist dagegen vermutlich vom endogenen Opioidsystem abhängig (Rhudy & Meagher, 2000).

### **2.2 Sensibilisierung, neuronale Plastizität und chronischer Schmerz**

In der Einleitung zu dieser Arbeit wurde erklärt, dass bei chronischen Schmerzen oft keine adäquate Ursache mehr festgestellt werden kann; der Schmerz verliert seine biologische (Warn-) Funktion und wird damit zum eigentlichen Problem. Man spricht in diesem Fall von *funktionellen*, oder, bei Rückenschmerzen, *unspezifischen* Schmerzen (Kleinböhl, Baus, Hornberger & Hölzl, 2005). Wenn chronische Schmerzen ohne ausreichenden organischen Befund vorliegen, muss von einer Fehlregulation des schmerzverarbeitenden Systems ausgegangen werden - auf einer oder mehreren Stufen zwischen peripherer Nozizeptoraktivierung und komplexen kognitiven Bewertungsprozessen. Eine pathologische Dysfunktion der Schmerzverarbeitung ist auf allen beschriebenen Verarbeitungsebenen möglich. Die pathologisch wirksamen Mechanismen, die in diesem Kapitel beschrieben werden, führen für sich genommen noch nicht zu einer Chronifizierung. Die Entzündung einer Schnittwunde durch entzündliche Prozesse an den peripheren Rezeptoren kann in wenigen Tagen wieder abklingen; kurzfristige *wind-up*-prozesse auf Rückenmarksebene (vgl. 2.2.1.2) wirken maximal für einige Minuten. Wenn verschiedene ungünstige Bedingungen zusammenkommen, können solche Prozesse aber der Ausgangspunkt für eine Veränderung des nozizeptiven Systems sein, die längerfristig zu einer Schmerzchronifizierung führt. Dabei spielen neben rein neurobiologischen Faktoren auch psychosoziale Einflüsse eine Rolle. Auch verläuft der Chronifizierungsprozess nicht bei allen Schmerzpatienten und Schmerzsyndromen gleich; das relative Gewicht verschiedener Einflussfaktoren kann sich erheblich unterscheiden.

Hinweise dafür, dass chronischer Schmerz nicht auf die gleiche Weise verarbeitet wird wie akuter Schmerz, zeigen sich unter anderem im Tierversuch. Porro (2003) beschreibt in einer Übersichtsarbeit, dass experimentell erzeugter Schmerz bei Ratten andere spinale und supraspinale neuronale Aktivität hervorruft als chronischer Monoarthritis-Schmerz; insbesondere der Zeitverlauf der Aktivierung ist je nach Art des Schmerzes unterschiedlich.

Man geht heute davon aus, dass es neurobiologische und psychologische Prozesse gibt, die zu einer dauerhaften Veränderung der Struktur oder Signalübertragung im nozizeptiven System führen und damit die Entstehung und Aufrechterhaltung funktioneller chronischer Schmerzen bewirken. Solche Veränderungen des nozizeptiven Systems werden mit dem allgemeinen Begriff *Schmerzgedächtnis* bezeichnet und umfassen spinale neuronale Plastizität ebenso wie kognitive, zerebral vermittelte Lernprozesse (Kleinböhl et al., 2005; Sandkühler, 2005). Es handelt sich dabei um *implizite*, nicht bewusste Vorgänge (Kleinböhl et al., 2005). Im folgenden Kapitel



werden die wichtigsten bekannten Mechanismen beschrieben. Auf Sensibilisierungsprozesse auf den einzelnen Ebenen der Schmerzverarbeitung wird in Abschnitt 2.2.1. eingegangen. In Abschnitt 2.2.2 geht es um Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit chronischem Schmerz.

### **2.2.1 Sensibilisierungsprozesse im nozizeptiven System**

Das in Abschnitt 2.1 beschriebene nozizeptive System ist nicht statisch, sondern äußerst wandlungsfähig. Auf allen Ebenen zwischen Nozizeptor und Kortex kann es abhängig von der Einwirkung von Schmerzreizen zu strukturellen und/oder funktionellen Veränderungen kommen. Dies wird als *neuronale Plastizität* bezeichnet. Die bereits erwähnten physiologischen *Sensibilisierungsprozesse* sind eine Form der neuronalen Plastizität. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass Sensibilisierung kein einheitliches Konstrukt ist, sondern eine gesteigerte Empfindlichkeit des nozizeptiven Systems beschreibt, die von unterschiedlicher Ätiologie sein kann. Die perzeptive Entsprechung peripherer und zentraler Sensibilisierungsprozessen beinhaltet eine wahrgenommene Steigerung der Reizintensität (vgl. 1). Periphere, spinale und zerebrale Prozesse können für die perzeptive Sensibilisierungsempfindung von unterschiedlichem Gewicht sein. Das gegenteilige perzeptive Phänomen, die Abnahme der subjektiven Empfindung bei gleich bleibender Reizintensität, wird als *Habituation* bezeichnet und beruht auf neurobiologischen *Adaptationsprozessen*, d. h. abnehmender Aktivität bei anhaltender Stimulation (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Sensibilisierungsprozesse sind nicht notwendigerweise pathologisch, sondern bei anhaltender schmerzhafter Reizung ein normaler Bestandteil der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung. Da aber pathologische und nicht pathologische Sensibilisierungsprozesse nicht klar von einander abzugrenzen sind und auch zunächst harmlose Prozesse zum Ausgangspunkt einer Chronifizierung werden können, werden auch nicht pathologische Sensibilisierungsprozesse unter 2.2.1. beschrieben.

Drei Arten von Sensibilisierungsphänomenen sind besonders hervorzuheben. Bei *Allodynie* handelt es sich um eine heftige und lang anhaltende Schmerzempfindung, die auf einen normalerweise (qualitativ) nicht nozizeptiven Reiz folgt (z.B. Raja et al., 1990). Dieses Phänomen ist sehr häufig bei neuropathischem Schmerz zu beobachten. Von *primärer Hyperalgesie* spricht man, wenn ein nozizeptiver Reiz eine heftigere Schmerzempfindung auslöst, als die Reizintensität es erwarten lassen würde. Dies ist beispielsweise bei einer peripheren Entzündung der Fall und eine Folge der Sensibilisierung peripherer Nozizeptoren

## 2. Stand der Forschung

---

(vgl. 2.2.1.1). *Sekundäre Hyperalgesie* bezeichnet eine übermäßige Schmerzempfindung auf einen nozizeptiven Reiz hin in dem Hautareal, das eine Verletzung umgibt, also einen Bereich, der von der peripheren Schädigung nicht betroffen ist. Man nimmt an, dass sekundäre Hyperalgesie durch zentrale nozizeptive Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks vermittelt wird (Cervero, Gilbert, Hammond & Tanner, 1993, vgl. 2.2.1.1).

Sensibilisierungsprozesse finden auf verschiedenen Stufen der Schmerzverarbeitung statt:

- a) Sensibilisierung der peripheren Neurone: periphere Sensibilisierung
- b) Sensibilisierung der Hinterhornneurone im Rückenmark: zentrale Sensibilisierung
- c) Zerebrale Sensibilisierungskorrelate: zentrale Sensibilisierung

Woolf & Salter (2000) unterscheiden *Aktivation*, *Modulation* und *Modifikation* als drei verschiedene Formen neuronaler Plastizität, die eine Sensibilisierung des nozizeptiven Systems bewirken. Aktivierung bezeichnet eine Schwellenabsenkung auf der Ebene der peripheren Nozizeptoren (*Autosensitization*) und eine erhöhte Feuerrate der Hinterhornneurone (*wind-up*) durch wiederholte Aktivierung (vgl. 2.2.1.1). Nozizeptoren unterscheiden sich in dieser Hinsicht von Rezeptoren anderer Sinnessysteme, die bei repetitiver oder tonischer Reizung eher adaptieren (Bessou & Perl, 1969, zitiert nach Kleinböhl, 1996). *Autosensitization* und *wind-up* sind den Autoren zufolge reversibel und kommen auch im gesunden Organismus vor, während Modulation und Modifikation für klinische Schmerzen charakteristisch sind.

Bei Modulation handelt es sich um längerfristige, aber reversible Veränderungen der Erregbarkeit in den Nozizeptoren und/oder zentralen nozizeptiven Neuronen, die durch eine Veränderung der zellinternen Abläufe oder der Expression von Ionenkanälen an der Zelloberfläche bedingt sind. Die oben beschriebenen Phänomene der Allodynie, der primären und der sekundären Hyperalgesie gehen den Autoren zufolge auf Modulationsprozesse zurück. Modifikation beschreibt dagegen andauernde Veränderungen in der Expression von Transmittern, Rezeptoren oder Ionenkanälen oder in der Struktur, Konnektivität oder Lebenserwartung der Neuronen selbst und ist daher mit einer tiefgreifenden und dauerhaften Veränderung des Schmerzsystems verbunden.

### 2.2.1.1 Periphere Sensibilisierungsprozesse

Eine pathologische Reaktion peripherer Nozizeptoren kann insbesondere durch Entzündungsprozesse verursacht werden, die zu einer Sensibilisierung, in diesem Fall also einer erhöhten Empfindlichkeit der betroffenen Rezeptoren, führen. Typische Entzündungssymptome wie Schwellung, Rötung (*Flare*) und Schmerz werden durch Entzündungsmediatoren hervorgerufen (z.B. Prostaglandine, Bradykinin, Histamine, ATP, und ACTH). Diese aktivieren die nozizeptiven Neurone entweder direkt oder über Second-Messenger-Kaskaden. Hierdurch wird die Erregungsschwelle polymodaler Nozizeptoren, die normalerweise nur durch noxische Stimuli aktiviert werden, abgesenkt, so dass diese auch durch normalerweise nicht schmerzhaft Reize erregt werden. Die entstehende Überempfindlichkeit gegenüber nicht noxischen Reizen entspricht einer Allodynie (vgl. 2.2.1; z. B. Schaible & Richter, 2004). Zudem können durch Entzündungsprozesse so genannte „stille Nozizeptoren“ (*silent nociceptors*) aktiviert werden, innerviert durch vorwiegend mechanosensitive C-Fasern, die in normalem, nicht entzündetem Gewebe nicht erregbar sind (CM<sub>i</sub>H<sub>i</sub>-Fasern; Handwerker, 1999, vgl. 2.1.1). Beide Prozesse resultieren in einem verstärkten nozizeptiven Einstrom in die nozizeptiven Neurone im Rückenmark. Bei einer Entzündung des Gewebes wird außerdem die Konzentration an sogenannten Neurotrophinen wie dem *Nerve Growth Factor* (NGF) erhöht. Die hierdurch begünstigte Synthese der entzündungswirksamen Neuropeptide Substanz P und CGRP (vgl. 2.1.1) verstärkt Entzündungssymptome und kann ebenfalls eine RezeptorSensibilisierung bewirken (Handwerker, 1999). Zur Rötung des Gewebes (*Flare*) kann es auch durch starke Reizung des Hautareals kommen, die einen sogenannten Axonreflex auslöst, d. h. eine Ausbreitung der Erregung über Axonkollaterale des gereizten Neurons und Freisetzung von CGRP in den jeweiligen peripheren Nervenendigungen (Handwerker, 1999). Eine solche pathologische Sensibilisierung von Nozizeptoren kann innerhalb von Minuten stattfinden.

### 2.2.1.2 Spinale Sensibilisierungsprozesse

Als Phänomene neuronaler Plastizität auf spinaler Ebene lassen sich *spinaler wind-up* (vgl. 2.1.2 und 2.2.1) und *synaptische Langzeitpotenzierung* (LTP, *Long Term Potentiation*) unterscheiden. Als spinaler wind-up wird eine verstärkte Reaktion der WDR-Neurone (Class2-Neurone, vgl. 2.1.1) im Hinterhorn des Rückenmarks auf die wiederholte Reizung peripherer Afferenzen bezeichnet (Price, Mao, Frenk & Mayer, 1994). Zum einen findet man dabei eine mit jedem neuen Reiz zunehmende Entladungsfrequenz der Neurone; zum anderen sind deutliche

## 2. Stand der Forschung

---

Nachentladungen zu beobachten (Ren, 1994). Die Lokalisation dieser wind-up-Prozesse lässt sich auf die erste Synapse in den aufsteigenden nozizeptiven Bahnen eingrenzen (Willis, 1985, Price, 1988). Wie unter 2.2.1 beschrieben handelt es sich bei wind-up nach Woolf & Salter (2000) um einen reversiblen Aktivationsmechanismus, der an sich nicht als pathologisch gilt. Pathologisch ist allerdings ein verstärkter wind-up, wie er in verschiedenen Studien bei Schmerzpatienten gefunden wurde (vgl. 2.2.1.2). Spinaler wind-up ist vermutlich die neuronale Grundlage perzeptiver Sensibilisierung im Sekunden- bis Minutenbereich, die experimentell erfassbar ist (2.3.3); darauf lassen vergleichbare zeitliche Charakteristika der beiden Phänomene schließen. Das heißt allerdings nicht, dass die subjektive Sensibilisierungsempfindung nicht zusätzlich durch andere Faktoren (z. B. affektive und kognitive Faktoren) beeinflusst werden kann.

Eine besondere Rolle für den spinalen wind-up spielen Glutamaterezeptoren. Eine Subklasse dieser Rezeptoren, die an vielen nozizeptiven Neuronen zu finden sind und im Zusammenhang mit kurzzeitigen Sensibilisierungsprozessen im Sekunden- und Minutenbereich eine entscheidende Rolle spielen, sind die *N-Methyl-D-aspartat*- (NMDA-) Rezeptoren (vgl. 2.1.2).

Vereinfacht beschrieben werden diese Rezeptoren durch eine postsynaptische Depolarisation aktiviert, die durch wiederholte Erregung ausgelöst wird; dies erhöht die Sensibilität der postsynaptischen Zelle. Die Relevanz des NMDA-Rezeptorsystems für spinale wind-up lässt sich durch experimentelle Befunde belegen, die eine Verringerung der perzeptiven Sensibilisierung im Sekunden- bis Minutenbereich durch die Verabreichung von NMDA-Rezeptorantagonisten (wie Ketamin oder Amantadin) berichten (Kleinböhl, Görtelmeyer, Bender & Hölzl, 2006). Price et al. (1994) wiesen in einer Doppelblindstudie auch die Wirksamkeit des NMDA-Antagonisten Dextromethorphan nach. Ihren Angaben zufolge lässt sich durch mittlere Dosen des Medikaments subjektiv wahrgenommene kurzzeitige temporale Summation von Schmerz abschwächen. Es ist also zu vermuten, dass spinaler wind-up durch NMDA-Rezeptoraktivität vermittelt wird.

Lange Zeit wurde verstärkter wind-up für eine Ursache der Fehlregulation des nozizeptiven Systems bei chronischen Schmerzen gehalten. Diese Annahme war durch Befunde zu verstärkter Kurzzeitsensibilisierung bei Patienten mit chronischem Schmerz begründet (s.o.). Aber vermutlich ist dies eine zu starke Vereinfachung. Spinaler wind-up ist lediglich über einen Zeitraum im Sekunden- und Minutenbereich zu beobachten und außerdem reversibel, während die Mechanismen zur Chronifizierung von Schmerz länger wirksam sein müssen. Wahrscheinlicher ist die Wirkung von Prozessen, die sowohl eine Chronifizierung des klinischen

Schmerzes als auch eine Veränderung der Wahrnehmung experimenteller Reize bewirken. Es könnte sich dabei sowohl um spinale neuroplastische Prozesse als auch um psychologische, auf höherer zerebraler Ebene vermittelte Vorgänge handeln, die darüber hinaus nicht in jedem Chronifizierungsprozess einheitlich sein müssen (Entwicklung des Schmerzgedächtnisses, vgl. 2.2).

Bei synaptischer Langzeitpotenzierung an afferenten C-Fasern (Liu & Sandkühler, 1995) handelt es sich um einen längerfristigeren Prozess. Diese stundenlang anhaltende Potenzierung der Erregung von Hinterhornneuronen kann durch kurze, aber hochfrequente C-Faser-Stimulation ausgelöst werden.

Sowohl wind-up als auch synaptische Langzeitpotenzierung erzeugen die subjektive Empfindung einer *zeitlichen Summation*, also eine subjektive Steigerung der Reizintensität, die bei schmerzhafter repetitiver oder tonischer Reizung im Sekunden- und Minutenbereich beobachtet werden kann (vgl. 1 und 2.1.2). Kleinböhl, Trojan, Konrad & Hölzl (2006) konnten nachweisen, dass zeitliche Summationsprozesse nicht auf den durch C-Fasern vermittelten zweiten Schmerz begrenzt, sondern auch für den durch A $\delta$ -Fasern vermittelten ersten Schmerz beobachtbar sind. *Räumliche Summation*, die eine subjektive Empfindungszunahme bei Vergrößerung der Reizfläche beschreibt, wird vermutlich ebenfalls durch Konvergenzprozesse im Nervensystem verursacht (vgl. 2.1.2). Diese subjektive Empfindungszunahme tritt auch dann auf, wenn der Abstand zwischen zwei kombinierten Reizen so groß ist, dass periphere Konvergenzprozesse durch überlappende receptive Felder von Nozizeptoren als Ursache ausscheiden (Price, McHaffie & Larson, 1989). Man vermutet daher auch hier eine (Mit-)Beteiligung zentralnervöser Neurone.

### 2.2.1.3 Zerebrale Sensibilisierungsprozesse

Die Befundlage zu zerebralen Sensibilisierungsprozessen bei experimenteller Schmerzreizung ist bei gesunden Probanden dürftig. Insbesondere zerebrale Korrelate kurzfristiger Schmerzsensibilisierung wurden noch nicht oft beobachtet. Kleinböhl et al. (2001) fanden in einer fMRT-Studie bei einzelnen Probanden Hinweise auf eine unterschiedliche zerebrale Verarbeitung phasischer und tonischer Hitzereize, wobei Strukturen des medialen Systems (vgl. 2.1.3) fast ausschließlich bei tonischer Reizung aktiviert wurden. Kleinböhl et al. (2005) erwähnen darüber hinaus erste Befunde, nach denen Korrelate subjektiver Sensibilisierungsprozesse vor allem in Teilen des anterioren und perigenualen Cingulum nachweisbar sind. In einer EEG-Studie konnten Chen, Shimojo, Svensson & Arendt-Nielsen

## 2. Stand der Forschung

---

(2000) die Veränderung der Topographie und zeitlicher Charakteristika somatosensorischer evozierter Potentiale (SEP) als Korrelat subjektiver temporaler Summationsprozesse nachweisen. Wenn man Sensibilisierungsprozesse auf zerebraler Ebene betrachtet, findet man hauptsächlich Befunde zu längerfristig wirksamen neuronalen Plastizitätsprozessen. Ein klassisches Beispiel für eine veränderte Schmerzverarbeitung im Gehirn ist das Phänomen des Phantomschmerzes. Die subjektive Wahrnehmung von Schmerzen in einem Körperteil, der objektiv nicht mehr existiert, könnte ähnlichen Mechanismen unterliegen wie die Wahrnehmung von Schmerzen, die nicht befriedigend durch eine organische Ursache erklärbar sind. Tatsächlich sind bei Patienten, die über Phantomschmerzen klagen, zerebrale Veränderungen zu finden (s.u.).

Laut Birbaumer & Schmidt (1996) berichten Patienten, denen Hand oder Arm amputiert wurde und die vor oder während der Amputation Schmerzen empfunden hatten, in 40-70% der Fälle über Schmerzen im amputierten Glied. Kooijman, Dijkstra, Geertzen, Elzinga & van der Schans (2000) fanden bei Patienten, denen eine obere Gliedmaße (Arm oder Hand) amputiert worden war, eine Prävalenz von 51% für Phantomschmerz und von 76% für Phantomempfindungen. Seltener treten solche Empfindungen auch bei bein- oder brustamputierten Patienten auf. Phantomschmerzen können auch eine Folge schwerer Querschnittslähmung sein. Dieser Umstand, ebenso wie die Tatsache, dass sie durch Chordotomie (Durchtrennung des Vorderseitenstranges im Rückenmark) nicht gelindert werden können, weist darauf hin, dass es sich um eine zentrale Veränderung des nozizeptiven Systems handeln muss (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Diese Veränderung des nozizeptiven Systems beginnt bereits kurze Zeit nach der Amputation, bzw. dem Wegfall der afferenten Signale aus dem betreffenden Körperteil. Borsook et al. (1998) konnten in einer Fallstudie bereits 24 Stunden nach einer Armamputation feststellen, dass Berührungsreize im Gesicht des Probanden als präzise, räumlich klar zugeordnete und modalitätsspezifische Empfindungen an dem Phantomglied wahrgenommen wurden. Eine fMRT-Untersuchung, die einen Monat später durchgeführt wurde, zeigte eine Korrelation der Gehirnaktivität mit der Wahrnehmung der Phantomempfindungen. Dass Phantomempfindungen bei armamputierten Patienten auch durch Stimulation im Gesicht ausgelöst werden konnten, berichten bereits Ramachandran, Steward & Rogers-Ramachandran (1992). Die Autoren vermuten, dass die durch die Amputation deafferenzierten Kortexareale von den Afferenzen der benachbarten Gebiete mit innerviert werden.

Für diese Vermutung sprechen Befunde, die darauf schließen lassen, dass bei Patienten mit Phantomschmerz ganze Repräsentationsfelder im somatosensorischen Kortex verschoben sind. Flor et al. (1995) untersuchten in einer MEG-Studie kortikale Aktivität bei Patienten mit einer Armamputation. Sie beobachteten die kortikale Quelle magnetischer Aktivität nach taktiler Reizung des Lippenbereichs (ipsi- und kontralateral zur Amputation) sowie des gesunden Daumens. Wurde ipsilateral zur Amputation die Lippe gereizt, so zeigte sich kortikale Aktivität in dem Bereich, in dem auf der gesunden Seite der Daumen repräsentiert wurde. Offenbar hatte sich also das Lippenareal auf das ungenutzte Daumenareal ausgeweitet. Die Autoren vermuten, dass solche Reorganisationsvorgänge Grundlage eines Schmerzgedächtnisses sein könnten, das auch allgemein im Zusammenhang mit der Chronifizierung von Schmerzen diskutiert wird (vgl. 2.2).

Im Einklang mit dieser Vermutung stehen die Ergebnisse von Maihöfner, Handwerker, Neundörfer & Birklein (2003), die bei einer Gruppe von Patienten mit CRPS (*Complex Regional Pain Syndrome*) eine Verkleinerung des kortikalen Handareals sowie dessen Verschiebung in Richtung des Lippenareals auf der von dem Schmerzsyndrom betroffenen Seite fanden. Als bester Prädiktor für das Ausmaß der Veränderung erwies sich die Intensität der mechanischen Hyperalgesie; zudem wurde eine Korrelation der zerebralen Auffälligkeiten mit der Intensität des CRPS-Schmerzes gefunden. Dieser Befund lässt einen Zusammenhang - wenn auch nicht notwendigerweise einen ursächlichen - zwischen Schmerzsymptomatik und kortikaler Reorganisation vermuten.

### **2.2.1.4 Zusammenfassung: Neuronale Sensibilisierungsprozesse auf verschiedenen Stufen der Schmerzwahrnehmung**

In Abb. 3 wird ein Überblick über Sensibilisierungsprozesse auf verschiedenen Stufen der Schmerzwahrnehmung gegeben. Zusätzlich sind die Prozesse nach ihren zeitlichen Charakteristika unterteilt, d.h. ob sie kurz-, mittel- oder langfristig wirksam sind. Es wird deutlich, dass subjektive Sensibilisierung ein heterogenes Konstrukt ist, das durch Sensibilisierungsprozesse mit ganz unterschiedlichen Grundlagen und Merkmalen bedingt ist. Hier nicht aufgeführt, aber dennoch von Bedeutung ist außerdem der Einfluss affektiver und kognitiver Variablen. Operante Sensibilisierungsprozesse, die hier bereits mit aufgelistet sind, werden aus inhaltlichen Gründen an anderer Stelle ausführlich dargestellt (vgl. 2.2.2). Zur zerebralen Grundlage kurz- bis mittelfristiger Sensibilisierungsprozesse gibt es bislang nur vereinzelte Befunde.

## 2. Stand der Forschung

<b>langfristig (Tage bis irreversibel)</b>	Veränderungen der Rezeptorstruktur (z. B. Expression von Trans- mittern, Rezeptoren und Ionenkanälen)		Kortikale Reorganisation
<b>mittelfristig (Minuten- bis Stundenbereich)</b>	Entzündung; Aktivierung von <i>silent nociceptors</i> ; Primäre Hyperalgesie; Allodynie	Synaptische Langzeitpotenzierung (LTP); Sekundäre Hyperalgesie	Operante Sensibilisierung
<b>kurzfristig (bis ca. 100 s)</b>	<i>Autosensitization</i> ; Axonreflex, <i>Flare</i>	Spinaler <i>wind-up</i>	Zerebrale Korrelate kurzzeitiger Sensibilisierung?
	<b>Rezeptor</b>	<b>Rückenmark</b>	<b>Gehirn</b>

Abb. 3: Neuronale Sensibilisierungsprozesse, eingeteilt nach Lokalisation (peripher, Rezeptor; zentral, Rückenmark; zentral, Gehirn) und zeitlicher Wirkung (Sekundenbereich bis irreversibel).

### 2.2.2 Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit chronischem Schmerz

Die Prozesse, die in Abbildung 2 dargestellt wurden, sind nicht der alleinige Auslöser für die Chronifizierung von Schmerz. Chronischer Schmerz ist ein viel komplexeres Phänomen, das auch psychosoziale Anteile umfasst. Zumindest lässt sich aber feststellen, dass die subjektive Wahrnehmung von Schmerz - die, wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben, das Resultat neuronaler Prozesse auf verschiedenen Ebenen des nozizeptiven Systems ist - bei Patienten mit chronischem Schmerz anders ist als bei gesunden Personen. Die Besonderheiten der Schmerzwahrnehmung, insbesondere bei Patienten mit chronischem muskuloskelettalen Schmerz, sowie die Frage, wie nicht pathologische physiologische Sensibilisierungsprozesse zu einer Schmerzchronifizierung führen können - wie sich also das Schmerzgedächtnis ausbildet (vgl. 2.2) -, werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

Abschnitt 2.2.2.1 beschreibt beispielhaft für muskuloskelettale Schmerzsyndrome die Krankheitsbilder des chronischen unspezifischen Rückenschmerzes und der Fibromyalgie; diese beiden Störungsbilder wurden in der vorliegenden Studie untersucht. Abschnitt 2.2.2.2 gibt einen Überblick über Befunde zu veränderter Schmerzsensibilität und -sensibilisierung bei Patienten mit chronischem Schmerz. In Abschnitt 2.2.2.3 werden operante und psychosoziale



Einflussfaktoren beschrieben, die dazu beitragen können, dass ein akutes Schmerzproblem chronisch wird.

### **2.2.2.1 Beispiele muskuloskelettaler Schmerzsyndrome: Rückenschmerz und Fibromyalgie**

Chronischer *unspezifischer Rückenschmerz* ist ein sehr häufiges Schmerzbild. Neueren Schätzungen zufolge leiden 85% der deutschen Bevölkerung mindestens einmal im Leben an Rückenschmerzen; in ca. 10% der Fälle wird das Problem chronisch (Hildebrand & Mense, 2001). Darüber hinaus gilt chronischer Rückenschmerz als eine der Hauptursachen für Fehlzeiten am Arbeitsplatz sowie Frühberentung und verursacht enorme Kosten für das deutsche Gesundheitssystem (vgl. 1). Als „funktionell“ oder „unspezifisch“ wird Rückenschmerz bezeichnet, wenn keine eindeutigen organischen Ursachen festzustellen sind (Kleinböhl et al., 2005).

Nach den Kriterien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 1997) ist chronischer unspezifischer Rückenschmerz durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- regional begrenzten Schmerz und unterschiedlich ausgeprägte Funktionsstörung der Wirbelsäule
- typischerweise Neigung zu Rezidiven und zu Chronifizierung
- das Fehlen neurologischer Symptomatik.

Es wird explizit darauf hingewiesen, dass es sich nicht um eine nosologische Diagnose handelt.

Die Diagnose dieses Schmerzsyndroms ist mit spezifischen Problemen verbunden. Die Untersuchungsmethoden sind vielfältig und umfassen unter anderem medizinische Anamnese, klinische Untersuchungen, funktionelle Testverfahren wie Maximalkraft- und Kraftausdauer tests der Rumpfmuskulatur, bildgebende Verfahren, invasive diagnostische Methoden wie Nervenwurzelblockaden oder Diskographien, psychologische Untersuchungen sowie eine Abklärung der sozialen Situation (Müller, 2001). Es existiert aber keine verbindliche Leitlinie, die eine umfassende Reliabilität der Diagnose „chronischer Rückenschmerz“ gewährleistet, geschweige denn eine sichere Aussage über Risiko, Schwere der Erkrankung oder voraussichtlichen Verlauf erlaubt. Dazu kommt, dass Krankheitsursachen sorgfältig von krankheitsbegleitenden Faktoren getrennt werden müssen und sich die Gewichtungen dieser Faktoren im Verlauf der Erkrankung verschieben können. Daraus folgt, dass die Diagnose „chronischer Rückenschmerz“ keine einheitliche Pathologie, sondern nur eine einheitliche

## 2. Stand der Forschung

---

Phänomenologie beschreibt. Mense (2001) beschreibt als im Tiermodell untersuchte organische Grundlagen der Chronifizierung von Rückenschmerz periphere und spinale neuronale Sensibilisierungsprozesse (vgl. 2.2.1). Linton (2000) weist auf den möglichen Einfluss psychologischer und psychosozialer Faktoren auf die Chronifizierung von Rückenschmerz hin (vgl. 2.2.1).

*Fibromyalgie* ist ein schwer abgrenzbares Schmerzsyndrom, das sich in einem diffusen Ganzkörperschmerz äußert, häufig begleitet von psychiatrischer und viszeraler Komorbidität. Einer aktuellen Untersuchung von Neumann & Buskila (2003) zufolge schwanken die Prävalenzangaben zwischen 0,5% und 5% in der Allgemeinbevölkerung und 15% in einer klinischen Population, wobei der Anteil der Frauen deutlich überwiegt. Wolfe, Ross, Andersson, Russell & Hebert (1995) berichten eine Prävalenz zwischen 0.5% und 4% in der Normalbevölkerung.

Die diagnostischen Kriterien der Fibromyalgie wurden 1990 durch das *American College of Rheumatology* (ACR) auf der Grundlage einer umfangreichen Multicenter-Studie festgelegt (Wolfe et al., 1990). Von Fibromyalgie spricht man demnach, wenn folgendes Schmerzbild vorliegt:

- unspezifische Ganzkörperschmerzen (*widespread pain*), die seit mindestens drei Monaten bestehen. Von „Ganzkörperschmerz“ sind per definitionem alle vier Quadranten des Körpers betroffen.
- 11 von 18 definierten Druckpunkten (*tender points*) müssen auf eine Druckbelastung von 4kg schmerzhaft reagieren. *Tender points* können jeweils beidseitig in neun definierten Körperregionen liegen (vgl. Abb. 4). Dieses Kriterium ist Clauw & Crofford (2003) zufolge ein Grund für das ungleiche Geschlechterverhältnis, da *tender points* bei elfmal so vielen Frauen wie Männern zu finden sind.

Über die Ursachen der Fibromyalgie besteht noch Unsicherheit. Da eine familiäre Häufung des Syndroms zu beobachten ist, spielt vermutlich die genetische Veranlagung eine bedeutende Rolle (Buskila, Neumann, Hazanov & Carmi. 1996; Arnold et al., 2004). Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen Krankheitsbeginn und chronischen psychologischen Stressoren sowie entzündlichen Erkrankungen festgestellt (Clauw & Crofford, 2003).



Abb. 4: Lokalisation der tender points bei Fibromyalgie, durch schwarze Punkte gekennzeichnet („Die drei Grazien“, Louvre, Paris; Abbildung mit Genehmigung von der Webseite der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 2006).

Wenn man die Phänomenologie der Erkrankung betrachtet, sind bei Fibromyalgiepatienten vielfältige biologische und psychologische Auffälligkeiten zu finden (vgl. Abb. 5). Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass die für dieses Krankheitsbild charakteristische generalisierte Allodynie durch zentrale Sensibilisierung bedingt ist (z. B. Staud, 2004; vgl. 2.2.1). Die Frage, wie es zu dieser zentralen Sensibilisierung kommt und auf welchen Ebenen des Zentralnervensystems sie stattfindet, ist allerdings noch nicht befriedigend geklärt.

Das ungleiche Geschlechterverhältnis lässt einen Zusammenhang der Fibromyalgie mit einem veränderten Hormonhaushalt vermuten, wofür es auch experimentelle Belege gibt (Neeck & Riedel, 1999). Außerdem liegen Befunde über eine veränderte Stressreaktion, insbesondere eine Hyporeagibilität der HPA-(*Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical*-)Achse vor (z.B. Crofford et al., 1994; Griep et al., 1998). Es existieren auch Hinweise auf einen veränderten Neurotransmitter-Haushalt. So fanden z. B. Russel, Vaeroy, Javors & Nyberg (1992) einen erniedrigten Spiegel eines Noradrenalin-Metaboliten in der Zerebrospinalflüssigkeit von Fibromyalgiepatienten. Da der Neurotransmitter Noradrenalin in den absteigenden schmerzhemmenden Bahnen des Rückenmarks zu finden und daher vermutlich für die Schmerzhemmung relevant ist (vgl. 2.1.3), könnte eine verringerte Noradrenalin-Synthese bei Fibromyalgiepatienten ein neurobiologisches Korrelat verminderter Schmerzhemmung sein. In der Tat ist die Beeinträchtigung der zentralnervösen absteigenden Schmerzhemmung eine Theorie für die gesteigerte Schmerzempfindlichkeit bei Fibromyalgie (vgl. Mense, 2000).

## 2. Stand der Forschung

---

Fibromyalgiepatienten leiden häufig unter komorbiden somatischen und psychischen Symptomen. Oft wird z.B. über chronische Müdigkeit und über Gedächtnisprobleme geklagt (Clauw & Crofford, 2003). Diese klinische Symptomatik ähnelt der Symptomatik verwandter Syndrome, bei denen Schmerzen und chronische Müdigkeit im Vordergrund stehen, wie dem *Chronic Fatigue Syndrome* (CFS), *Multiple Chemical Sensitivity* (MCS), Anpassungsstörungen und somatoformer Störungen (Nisenbaum, Reyes, Mawle & Reeves, 1998). Eine sehr hohe Komorbidität besteht auch zwischen Fibromyalgie und Reizdarmsyndrom; in einer aktuellen Studie berichten Kurland, Coyle, Winkler & Zable (2006) von Komorbiditätsraten zwischen 63 und 81%. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen, dass sie eine eher diffuse, schwer durch rein körperliche Prozesse erklärbare Symptomatik aufweisen.

Psychische Faktoren scheinen bei der Fibromyalgie eine bedeutende Rolle zu spielen. So wurden bei Fibromyalgiepatienten eine erhöhte Tendenz zu Katastrophisierung (z.B. Hassett, Cone, Patella & Sigal, 2000) und ein moderater Zusammenhang zwischen unspezifischen Ganzkörperschmerzen und „distress“ (McBeth, MacFarlane & Silman 2002) gefunden. Montoya et al. (2005) wiesen in einer EEG-Studie bei einer Gruppe von Fibromyalgiepatienten auffällig hohe somatosensorisch evozierte Potenziale bei vorhergehender negativer Stimmungsinduktion nach; die Autoren vermuten, dass bei Fibromyalgie eine dysfunktionale Modulation der Reizwahrnehmung durch den affektiven Zustand vorliegt. In einer psychometrischen Studie von Zautra et al. (2005) wurde bei Fibromyalgiepatienten, anders als bei einer klinischen Kontrollgruppe von Osteoarthritispatienten, eine Beeinträchtigung der positiven Regulation von Affekt gefunden. Beide Befunde weisen auf eine auffällige Affektregulation bei Fibromyalgie hin. Dies könnte für die Verarbeitung von Schmerz von entscheidender Bedeutung sein, da die Schmerzwahrnehmung vom emotionalen Zustand beeinflusst wird (Rhudy & Meagher 2001). Eine verbreitete Theorie zur Erklärung der hohen Schmerzempfindlichkeit bei Fibromyalgie führt diese auf eine erhöhte Wahrnehmungsbereitschaft der betreffenden Patienten zurück, die insbesondere aversive Reize betrifft (*Hypervigilanz*; McDermid, Rollman & McCain, 1996; Crombez, Eccleston, van den Broeck, Goubert & van Houdenhove, 2004).

Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass es sich auch bei der Fibromyalgie nicht um ein einheitliches Krankheitsbild handelt. Thieme & Turk (2005) unterscheiden drei Subgruppen von Fibromyalgiepatienten nach ihrer psychophysiologischen Stressreaktion; Thieme, Turk & Flor (2004) fanden Unterschiede in der psychiatrischen Komorbidität von Fibromyalgiepatienten abhängig von ihren psychosozialen Charakteristika (z.B. Coping-Verhalten). Giesecke et al.

(2003) differenzieren ebenfalls drei Subgruppen von Patienten nach Schmerzempfindlichkeit und affektiver sowie kognitiver Symptomatik; Hurtig, Raak, Kendall, Gerdle & Wahren (2001) trennen allein aufgrund von Schmerzschwellenmessungen zwei Gruppen, die sich auch hinsichtlich ihrer klinischen Schmerzempfindlichkeit unterscheiden (vgl. 2.2.2.2). Es muss also vermutet werden, dass der einheitlichen Phänomenologie der Fibromyalgie unterschiedliche pathologische Prozesse zugrunde liegen können.

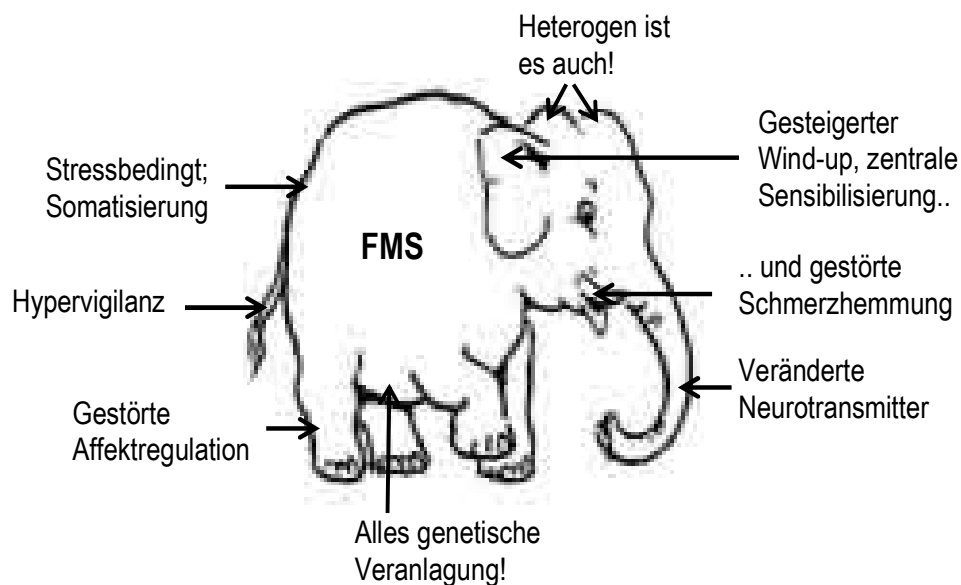


Abb. 5: Fibromyalgie: Die blinden Männer und der Elefant. In der indischen Mythologie gibt es eine Geschichte über eine Gruppe blinder Männer, die versucht, einen Elefanten zu beschreiben. Abhängig vom untersuchten Körperteil beschreibt jeder der Männer den Elefanten anders: Wie ein Seil (am Rüssel), eine Säule (am Bein), ein Blatt Papier (am Ohr) und so weiter. Die Recherche zur Ätiologie und Pathologie der Fibromyalgie gestaltete sich ähnlich.

### 2.2.2.2 Veränderte Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit chronischen Schmerzen

Bereits an mehreren Stellen wurde erwähnt, dass bei chronischen Schmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine veränderte Schmerzwahrnehmung zu finden ist. Im Folgenden werden relevante Befunde dargestellt, wobei ein Schwerpunkt auf die in dieser Arbeit untersuchten chronischen muskuloskelettalen Schmerzsyndrome Rückenschmerz und Fibromyalgie gelegt wird. Außerdem werden Befunde zur zerebralen Verarbeitung von Schmerz bei chronischen Schmerzpatienten vorgestellt.

#### *Schmerzsensibilität*

In verschiedenen Studien wurden Zusammenhänge zwischen chronischen Schmerzen und verringerten Schwellen für Hitze-, Druck- und elektrisch induzierten Schmerz gefunden. Für

## 2. Stand der Forschung

---

Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz gibt es allerdings nicht viele Befunde. Flor, Diers & Birbaumer (2004) fanden bei einer Gruppe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen im Vergleich zu gesunden Probanden bei elektrischer Stimulation signifikant niedrigere Schmerzschwellen und eine verringerte Habituation bei tonischer Reizung. Bei Spannungskopfschmerzpatienten wurden dagegen keine Besonderheiten festgestellt. Farasyn & Meeusen (2005) berichten über erniedrigte Druckschmerzschwellen bei Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz; die Schmerzschwellen korrelierten dabei nicht mit wahrgenommener Beeinträchtigung durch den klinischen Schmerz (*disability*). Ein vergleichbares Ergebnis berichten Giesecke et al. (2004), die sowohl bei Rückenschmerz- als auch Fibromyalgiepatienten eine höhere Schmerzeinschätzung sowie auch eine erhöhte zerebrale Aktivität in schmerzrelevanten Regionen als Reaktion auf leicht schmerzhaftes Druckreize nachweisen konnten. De Tommaso et al. (2003) untersuchten Patienten mit Spannungskopfschmerz mit experimenteller Hitzereizung durch Laserpulse an der Hand und an der perikranialen Muskulatur. Die Schmerzschwellen der Kopfschmerzpatienten waren mit denen der gesunden Kontrollprobanden vergleichbar; hier waren also keine Auffälligkeiten feststellbar. Fibromyalgie nimmt unter den chronischen Schmerzsyndromen eine Sonderrolle ein. Das Krankheitsbild ist durch eine Kombination von somatischen und psychischen Faktoren gekennzeichnet (vgl. 2.2.2.1), und Befunde zu einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung sind häufiger als bei anderen Schmerzsyndromen.

So berichten z.B. Gibson, Littlejohn, Gorman, Helme & Granges (1994) über erniedrigte Schmerzschwellen und erhöhte ereigniskorrelierte Potentiale bei laserevoziertem Hitzeschmerz, Maquet, Croisier, Demoulin & Crielaard (2004) über erniedrigte Schmerzschwellen für Druckreize und Stevens, Barta, Kotter, Bartels & Schwarz (2000) über eine erhöhte Empfindlichkeit für sowie eine frühere EEG-Reaktion auf Kälteschmerz. McDermid et al. (1996) stellten fest, dass Fibromyalgiepatienten auch im Vergleich mit einer klinischen Kontrollgruppe aus Patienten mit rheumatoider Arthritis eine höhere Schmerzempfindlichkeit aufwiesen.

Petzke, Clauw, Ambrose, Khine & Gracely (2003) fanden bei Patienten mit Fibromyalgie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden niedrigere Schmerzschwellen sowohl für thermische als auch für Druckschmerzreize. Die Autoren verglichen zudem eine hinsichtlich der Stimulusintensität aufsteigende mit einer randomisierten Reizdarbietung und stellten fest, dass bei randomisierter Darbietung die Schmerzschwelle nochmals niedriger war. Ein vergleichbares Ergebnis erhielten Geisser et al. (2003) bei der Untersuchung der Schmerzschwellen für

thermische und Druckreize bei Fibromyalgiepatienten. Zudem stellten sie fest, dass dieser Zusammenhang zwischen Schmerzempfindlichkeit und Fibromyalgie besonders bei Patienten ausgeprägt war, die zu katastrophisierenden Gedanken über Schmerz neigten. Beide Ergebnisse lassen vermuten, dass psychologische Faktoren (möglicherweise Furcht-Vermeidungstendenzen, vgl. 2.2.2.3) für die erhöhte Schmerzsensibilität bei Fibromyalgie eine Rolle spielen. Auch Hurtig et al. (2001) fanden bei Fibromyalgiepatienten niedrigere Schmerzschwellen für Hitze- und Kältereize im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, während die Thermästhesieschwellen der Gruppen sich nicht unterschieden. Allerdings war die in dieser Studie untersuchte Gruppe von Fibromyalgiepatienten heterogen. Anhand der Schmerzschwellen für Hitze- und Kältereize konnten durch Clusteranalyse zwei Subgruppen identifiziert werden. Eine der Gruppen unterschied sich signifikant hinsichtlich Hitze- und Kälteschmerzschwelle von der Kontrollgruppe, während bei der anderen Gruppe ein moderaterer Zusammenhang ausschließlich hinsichtlich der Kälteschmerzschwelle bestand. Zudem wurden Zusammenhänge zwischen der Subgruppenzugehörigkeit und Symptomatik gefunden; die Gruppe von Fibromyalgiepatienten, die sich hinsichtlich ihrer Schmerzschwellen stärker von der Kontrollgruppe unterschied, klagte auch über gesteigerte Schmerzen in den Händen und schlechteren Schlaf als die andere Patientengruppe. Das gleiche Muster fand sich auch hinsichtlich der Anzahl der *tender points* (vgl. 2.2.3). Gleich drei Gruppen von Fibromyalgiepatienten identifizierten Giesecke et al. (2003) in einer Clusteranalyse, in die neben dem Grad an Druckschmerz-Hyperalgesie auch kognitive Variablen (Katastrophisierung und wahrgenommene Kontrolle) sowie affektive Variablen (Ängstlichkeit und Depressivität) einbezogen wurden (s.o.). Erwartungsgemäß konnte eine Gruppe mit moderaten affektiven und kognitiven Werten und niedriger Schmerzempfindlichkeit einer Gruppe mit auffällig erhöhten psychologischen Variablen und erhöhter Schmerzempfindlichkeit gegenüber gestellt werden. Allerdings gab es noch eine dritte Gruppe, bei der bei normalen psychologischen Werten eine stark erhöhte Schmerzempfindlichkeit gefunden wurde. Es muss also in Betracht gezogen werden, dass nicht bei allen Patienten die gleichen Mechanismen wirksam werden, auch wenn die gleiche Diagnose vorliegt.

Zu den Befunden von Hurtig et al. (2001) passen die Ergebnisse einer Studie von Carli, Sumann, Biasi & Marcolongo (2002), die außer Fibromyalgiepatienten noch Patienten mit unspezifischen muskuloskelettalen Schmerzen, die die Kriterien für Fibromyalgiepatienten nicht erfüllten. Fibromyalgiepatienten wiesen auch in dieser Studie niedrigere Schmerzschwellen auf als gesunde

## 2. Stand der Forschung

---

Probanden; dies betraf Druck-, Hitze- und Kälteschmerz sowie ischämischen Schmerz. Mit zunehmender Ähnlichkeit zum Syndrom der Fibromyalgie sowie zunehmender Anzahl der *tender points* waren auch bei anderen Patientengruppen erniedrigte Schmerzschwellen zu finden. Die Autoren schließen daraus, dass die bei Fibromyalgiepatienten beobachtete Dysfunktion des nozizeptiven Systems ein Kontinuum darstellt, das auch bei Patienten, die nicht die vollständigen ACR-Kriterien (vgl. 2.2.2.1) erfüllen, schon in abgeschwächten Maß vorliegt.

Julien, Goffaux, Arsenault & Marchand (2005) und Lautenbacher & Rollman (1997) schließen aus ihren eigenen Experimenten auf eine gestörte Schmerzmodulation und –hemmung bei Fibromyalgie. Julien et al. (2005) verglichen die Wahrnehmung von Kälteschmerz an verschiedenen Stellen am Arm bei Fibromyalgiepatienten, Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Probanden. Die Reizorte zwischen Schulter und Fingerspitze wurden dabei zunächst in aufsteigender, dann in absteigender Reihenfolge stimuliert. Während bei Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Probanden die Applikation in absteigender Reihenfolge zu niedrigeren Schmerzeinschätzungen führte als die Applikation in aufsteigender Reihenfolge, war dies bei Fibromyalgiepatienten nicht zu beobachten. Die Autoren erklären die differenziellen Befunde bei Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Probanden mit einer unterschiedlichen Aktivierung endogener Hemmsysteme bei aufsteigender und absteigender Reizung, da diese bei aufsteigender Reizung graduell, bei absteigender Reizung sofort komplett aktiviert werden. Ein Ausbleiben dieses Befundes bei den Fibromyalgiepatienten wird auf eine Dysfunktion dieses Mechanismus zurückgeführt. Lautenbacher & Rollmann (1997) stellten fest, dass die bei gesunden Probanden zu beobachtende Dämpfung der Wahrnehmung phasischer Schmerzreize bei paralleler Applikation tonischer Schmerzreize bei Fibromyalgiepatienten ausbleibt, was ähnliche Ursachen haben könnte wie die Ergebnisse von Julien et al. (2005).

Der Befund erniedrigter Schmerzschwellen bei Fibromyalgiepatienten scheint also stabil zu sein, während die Befundlage für chronischen unspezifischen Rückenschmerz eher dürftig ist. Weder bei Rückenschmerz- noch bei Fibromyalgiepatienten wurden bisher im Vergleich zu gesunden Probanden auffällige thermische Detektionsschwellen gefunden (Lautenbacher, Galfe, Karlbauer, Möltner & Strian, 1990; Hurtig et al., 2001).

### *Schmerzsensibilisierung*

Wie bereits erwähnt, sind Sensibilisierungsprozesse bei tonischen oder repetitiven Schmerzreizen auch bei gesunden Personen zu beobachten. Allerdings wurde in mehreren Studien unter



Verwendung verschiedenartiger experimenteller Schmerzmodelle eine verstärkte perzeptive Sensibilisierung bei Patienten mit chronischen Schmerzen nachgewiesen. Besonders ausgeprägt war dieser Befund bei Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen – wiederum insbesondere bei Fibromyalgie – und neuropathischen Schmerzen (z. B. Eide, Jorum & Stenehjem, 1996).

Kleinböhl et al. (1999) untersuchten Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und muskuloskelettalen Schmerzen mit tonischen Hitzereizen und fanden in beiden Gruppen eine im Vergleich zu gesunden Probanden gesteigerte Sensibilisierung selbst im nicht schmerzhaften Bereich. Dieses Phänomen war bei der Gruppe mit muskuloskelettalen Schmerzen besonders deutlich. Bei Probanden mit gesunder Schmerzwahrnehmung fanden die Autoren selbst bei schmerzhaften tonischen Reizen eine Habituation, d. h. eine Abnahme der subjektiven Intensität. Staud et al. (2001) stellten bei einer Gruppe von Fibromyalgiepatienten eine im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant gesteigerte temporale Summation bei repetitiver Stimulation mit Hitzereizen fest. Zudem berichteten die Fibromyalgiepatienten schon zu Beginn der Reizung intensivere Schmerzempfindungen sowie intensivere und längere Nachempfindungen. Vergleichbare Ergebnisse erhielten Staud, Price, Robinson, Mauderli & Vierck (2004) in einer Studie, in der mechanische Reize verwendet wurden. Die Autoren berichten, dass temporale Summation bei den Fibromyalgiepatienten schon bei einer geringeren Stimulusintensität sowie bei einer niedrigeren Stimulationsrate auftrat als bei gesunden Kontrollprobanden. Auch hier wurden intensivere Nachempfindungen der Fibromyalgiepatienten beobachtet. Lediglich Petzke et al. (2003) fanden in der oben erwähnten Studie keine Unterschiede zwischen Fibromyalgiepatienten und gesunden Probanden hinsichtlich der Sensibilisierung auf thermische Reize oder Druckschmerzreize. Weitere Befunde zu einer verstärkten Sensibilisierung bei Patienten mit verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen berichten z. B. Maixner, Fillingim, Sigurdsson, Kincaid & Silva (1998; temporomandibulärer Schmerz), Eide & Rabben sowie Eide & Stubhaug (jeweils 1998, neuropathischer Schmerz) und Nikolajsen et al. (1996, Phantomschmerz).

Aufbauend auf der Arbeit von Staud et al. (2001) überprüften Price et al. (2002), ob sich der Effekt einer gesteigerten temporalen Summation bei gesunden Probanden und Fibromyalgiepatienten zentral modulieren lässt. Auch in dieser Studie wurden eine erhöhte Hitzeschmerzsensibilität sowie eine verstärkte temporale Summation für Hitze- und Kältereize bei den Fibromyalgiepatienten gefunden. Eine Administration der Opiode Naloxon und Fentanyl sowie eines Placebo (Kochsalzlösung) verminderte diesen Effekt in beiden Gruppen in gleicher

## 2. Stand der Forschung

---

Weise. Die Autoren schließen daraus, dass man nicht von einem kompletten Ausfall der endogenen Schmerzhemmung bei Fibromyalgie ausgehen kann, da sonst das durch endogene Schmerzhemmung vermittelte Placebo unwirksam wäre.

Graven-Nielsen et al. (2000) berichten über eine Reversibilität der erhöhten Sensibilität und Sensibilisierung bei Fibromyalgiepatienten durch den NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin. In der genannten Studie wurde ein zuvor durch die Injektion von hypertoner Kochsalzlösung sensibilisiertes Hautareal elektrisch stimuliert. Die Placebobehandlung hatte hier keinen Effekt. Ähnliche Ergebnisse erhielten Kleinböhl et al. (2006) durch die einwöchige Behandlung von Patienten mit chronischem Rückenschmerz mit dem NMDA-Antagonisten Amantadinsulfat. Sie konnten damit nicht nur die zu Beginn erhöhte subjektive Sensibilisierung in der Patientengruppe den Werten einer gesunden Kontrollgruppe angleichen; die täglichen Einschätzungen der klinischen Schmerzintensität verringerten sich im gleichen Ausmaß. Diese Reversibilität durch NMDA-Antagonisten unterstützt die Annahme, dass Sensibilisierung im Sekunden- und Minutenbereich das subjektive Korrelat von wind-up-Prozessen auf spinaler Ebene ist (vgl. 2.2.1.1).

Sowohl für eine verstärkte Schmerzsensibilität als auch für gesteigerte Sensibilisierungsprozesse bei chronischen Schmerzpatienten liegen also Befunde vor. Bemerkenswerterweise ist die Schmerzwahrnehmung nicht nur bei Patienten mit chronischem Schmerz verändert. Bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen - z. B. Borderline-Persönlichkeitsstörung, Major Depression und Essstörungen - ist die Schmerzsensibilität ebenfalls verändert, und zwar meist im Sinne einer *Hypoalgesie* (Klossika et al., 2006). Die betroffenen Patienten nehmen also weniger Schmerz wahr als gesunde Probanden. Bei Borderline-Patienten weiß man, dass diese Hypoalgesie nicht durch eine Beeinträchtigung der somatosensorischen Schmerzkomponente oder eine reduzierte schmerzbezogene Aufmerksamkeit bedingt ist (Schmahl et al., 2004). Da für die genannten psychiatrischen Erkrankungen eine Störung der Affektverarbeitung charakteristisch ist, könnte man vermuten, dass hier eine Störung der affektiven Schmerzkomponente vorliegt. Bei Fibromyalgiepatienten wurden ebenfalls Hinweise auf eine dysfunktionale Verarbeitung von Affekt gefunden (vgl. 2.2.2.1). Es ist denkbar, dass eine Störung der affektiven Schmerzkomponente bei Fibromyalgiepatienten dazu beiträgt, dass bei diesen Patienten eine stärkere Hyperalgesie gefunden wird als bei anderen Schmerzsyndromen oder bei gesunden Probanden.

### *Zerebrale Verarbeitung experimenteller Schmerzreize bei chronischen Schmerzpatienten*

Eine Problematik der Untersuchung schmerzspezifischer zerebraler Aktivierung bei Patienten mit chronischem Schmerz ist die Unkontrollierbarkeit der Schmerzintensität, die bei Patienten mit chronischen Schmerzen oft fluktuiert. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, ist die Analyse von Unterschieden zwischen Schmerzpatienten und gesunden Probanden in der zerebralen Verarbeitung von akutem Schmerz.

Derbyshire et al. (2002) fanden in einer PET-Studie nur marginale Unterschiede zwischen Patienten mit unspezifischem chronischem Rückenschmerz und gesunden Probanden in der zerebralen Verarbeitung von Hitzeschmerzreizen von vergleichbarer subjektiver Intensität. Dieser Befund lässt darauf schließen, dass das unter 2.1.3 beschriebene Netzwerk schmerzrelevanter Hirnregionen (*pain neuromatrix*) bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz nicht verändert ist. Grachev, Fredrickson & Apkarian (2000) allerdings untersuchten das Vorkommen verschiedener Neurotransmitter in schmerzrelevanten Hirnstrukturen bei gesunden Probanden und Patienten mit Rückenschmerzen und beobachteten signifikante Unterschiede. Insbesondere berichten sie von einer Reduktion von N-acetyl-Aspartat und Glucose im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Zudem fand sich ein Zusammenhang dieser Besonderheiten mit der Wahrnehmung von Schmerz und Angst.

In einer Studie mit Fibromyalgiepatienten fanden Gracely, Petzke, Wolf & Clauw (2002) hinsichtlich der Gehirnaktivität ebenfalls keine Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden, allerdings auch nur dann, wenn Schmerzreize von vergleichbarer subjektiver Intensität vorgegeben wurden. Bei gleicher objektiver Reizintensität - die für Fibromyalgiepatienten schmerzhaft war und für Kontrollprobanden nicht - waren bei den Fibromyalgiepatienten sowohl höhere Aktivierungen in schmerzrelevanten Gehirnregionen als auch eine veränderte Aktivierungstopographie beobachtbar. In der Kontrollgruppe war in dieser Bedingung kaum stimuluskorrelierte Aktivierung zu finden. Die Autoren folgern, dass die Grundlage der erhöhten Schmerzsensibilität bei Fibromyalgiepatienten tatsächlich auf zerebraler Ebene zu suchen ist. In einer ähnlichen Studie (Giesecke et al., 2004) wurden vergleichbare Ergebnisse für Patienten mit chronischem Rückenschmerz gefunden, was die Befunde von Derbyshire et al. (2002) ergänzt. Auch Cook et al. (2004) berichten von einer erhöhten Hirnaktivität bei Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu Kontrollprobanden, die allerdings sowohl schmerzhafte als auch nicht schmerzhafte Hitzereize betraf. Erhöhte Aktivität bei nicht schmerzhafter Reizung fanden die Autoren im präfrontalen Kortex, im supplementalen

## 2. Stand der Forschung

---

Motorkortex, in der Insula sowie im anterioren cingulären Kortex. Bei schmerzhafter Reizung wurde eine erhöhte Aktivität der kontralateralen Insula gefunden. Gracely et al. (2004) konnten eine Veränderung der zerebralen Verarbeitung bei Fibromyalgiepatienten nachweisen, die eine erhöhte Tendenz zu Katastrophisierung und negativen affektiven Reaktion auf Schmerzen zeigten. Diese Patienten wiesen eine verstärkte Aktivierung verschiedener schmerzrelevanter Hirnareale auf, unter anderem im anterioren cingulären Kortex und im sekundären somatosensorischen Kortex.

In einer fMRT-Studie fanden Apkarian et al. (2001) bei Patienten mit sympathisch vermitteltem Schmerz – einer Unterkategorie des *Complex Regional Pain Syndrome* (vgl. 2.2.1.1) – bei schmerzhafter Hitzereizung eine Hyperaktivität des präfrontalen Kortex und des anterioren cingulären Kortex sowie eine verringerte Aktivität des Thalamus. Dieser Effekt konnte durch periphere sympathische Nervenblockade, die den klinischen Schmerz reduziert, aufgehoben werden; die schmerzbezogene Aktivierungstopographie der Patienten unterschied sich dann nicht mehr von der Topographie gesunder Probanden. Die Autoren schließen daraus, dass chronischer Schmerz eine andere Aktivierungstopographie besitzt als akuter Schmerz und dass sich dies durch kortikale Reorganisation erklären lässt. Gerade bei CRPS wurden auch schon andere Hinweise auf kortikale Reorganisation gefunden (vgl. 2.2.1.1).

Die Befunde zu der zerebralen Aktivierungstopographie experimenteller Schmerzreize bei Patienten mit chronischen Schmerzen sind also heterogen. Es kann noch keine klare Aussage dazu gemacht werden, in welchen Hirnregionen eine veränderte Verarbeitung stattfindet, obgleich verschiedene Befunde darauf hindeuten, dass zumindest bei einigen Schmerzsyndromen eine Veränderung vorliegt. Allerdings ist unklar, welche zusätzlichen Einflussfaktoren hier eine Rolle spielen. Es ist auch zu vermuten, dass sich verschiedene chronische Schmerzsyndrome in dieser Hinsicht unterscheiden.

### **2.2.2.3 Operante und psychosoziale Einflussfaktoren auf die Schmerzchronifizierung**

Die Chronifizierung von Schmerz hängt mit zahlreichen psychologischen und psychosozialen Einflussfaktoren zusammen. Die genauen Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge sind meistens schwer zu identifizieren. Theoretische Überlegungen und experimentelle Befunde stützen die entscheidende Rolle *operanter Lernprozesse* für die Ausbildung des Schmerzgedächtnisses. Vielfältige Wechselwirkungen zwischen organischen und psychosozialen Faktoren in der

Chronifizierung von Schmerz legen ein *biopsychosoziales Modell der Schmerzchronifizierung* nahe (Flor & Hermann, 2004, s. u.).

Zum Einfluss operanter Lernmechanismen auf die Chronifizierung von Schmerzen existieren verschiedene Erklärungsansätze. Fordyce (1976) beschreibt in seinem *operanten Schmerzmodell* drei Formen von Verstärkung im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen; dies sind die positive Verstärkung des Schmerzverhaltens selbst (zum Beispiel durch die soziale Umwelt), Verstärkung durch Vermeidung (zum Beispiel unangenehmer Aktivitäten, die aufgrund der Schmerzen nicht mehr durchgeführt werden können), sowie reduzierte Verstärkung positiven Verhaltens. In allen Fällen geht es um die Verstärkung des sichtbaren *Schmerzverhaltens*, nicht der Schmerzwahrnehmung selbst.

Dieses operante Schmerzmodell hat sich in der Praxis gut bewährt. Flor, Knost & Birbaumer (2002) berichten, dass sich Schmerzäußerungen durch Belohnung und positive Rückmeldungen für „richtige“ Antworten sowie negative Rückmeldungen für „falsche“ Antworten verändern lassen. Diese Veränderungen ließen sich auch auf zerebraler Ebene nachweisen, nämlich in einer Modifikation früher Schmerzkomponenten (N150) in Richtung der operanten Beeinflussung. Die Autoren fanden weiterhin signifikante Unterschiede zwischen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollprobanden; der Effekt war bei Schmerzpatienten wesentlich stabiler bzw. löschungsresistent.

Ein Modell, das operante Mechanismen im Zusammenhang mit der Chronifizierung von Schmerzen aus einer anderen Perspektive betrachtet, ist das klinisch orientierte *fear-avoidance-model of exaggerated pain perception* (Furcht-Vermeidungs-Modell gesteigerter Schmerzwahrnehmung) von Lethem, Slade, Troup & Bentley (1983). Die Autoren sehen Parallelen zwischen der Chronifizierung von Schmerz und der Entstehung von Phobien in dem Sinne, dass Schmerz eine unkonditionierte Angstreaktion hervorruft, die durch die Koppelung an neutrale Reize zu einer konditionierten Reaktion wird. Vereinfacht gesagt erklären die Autoren die Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen, analog zu den entsprechenden Mechanismen bei Phobien, durch einen *circulus vitiosus* aus Furcht vor Schmerz und Vermeidungsverhalten. Entscheidend für den Verlauf des Schmerzgeschehens ist die Reaktion des Betroffenen auf diese konditionierte „Angst vor Schmerzen“. Diese Reaktion wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst; genannt werden belastende Lebensereignisse, persönliche Schmerzerfahrungen, individuelle Reaktions- und Bewältigungsstrategien sowie Persönlichkeitsfaktoren.

## 2. Stand der Forschung

---

Individuelle Reaktionen auf konditionierte „Schmerz-Angst“ lassen sich nach Lethem et al. (1983) in zwei Kategorien einteilen: Konfrontation und Vermeidungsverhalten. Konfrontation beinhaltet aktives Verhalten. Durch den kontinuierlichen Einstrom nozizeptiver Information ist eine Anpassung (Kalibrierung) der subjektiven Schmerzeinschätzung an die direkte Sinneswahrnehmung möglich. Die sensorisch-diskriminativen und die affektiv-motivationalen Schmerzanteile haben unter diesen Umständen die gleiche Grundlage; bei Beseitigung der Schmerzursache gehen beide Schmerzanteile zurück, bei einer Verschlechterung des Zustandes werden sie intensiver. Die ungünstigere Art des Umgangs mit schmerzbezogener Angst besteht in Rückzug und Vermeidungsverhalten. Durch ein Ausweichen vor sensorischen Schmerzwahrnehmungen und die Vermeidung immer geringerer Schmerzintensitäten bei beibehaltener affektiv-motivationaler Schmerzkomponekte kommt es zu einer Diskrepanz, längerfristig zu einer Dekalibrierung beider Schmerz Aspekte, die nicht mehr angemessen auf einander bezogen werden können. Durch diese Entkoppelung der beiden Schmerzkomponekten bleibt selbst bei zurückgegangenem nozizeptivem Einstrom eine stark auf affektiv-motivationalen Faktoren basierende Schmerzempfindung erhalten.

Für Lethem et al. (1983) besteht der operante Mechanismus bei der Chronifizierung des Schmerzes folglich nicht wie für Fordyce (1976) in einer Verstärkung des Schmerzverhaltens und Löschung des positiven Verhaltens, sondern in einer aversiven Wirkung der Angst vor Schmerz. Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass auch Sensibilisierungsprozesse bei gesunden Probanden durch Verstärkung und Bestrafung in Form einer Verminderung bzw. Erhöhung der Schmerzintensität direkt modifizierbar sind (Hölzl, Kleinböhl & Huse, 2005). Dies spricht für eine direkte Beeinflussbarkeit von Wahrnehmungsprozessen durch intrinsische operante Faktoren. Die Autoren vermuten, dass der unmittelbar wirkende operante Mechanismus, der zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit führt und den Furcht-Vermeidungs-Kreislauf in Gang setzt, die Vermeidung der Schmerzen selbst ist. Es wird angenommen, dass die Reduktion des Schmerzes durch Vermeidung als negative Verstärkung wirksam wird; die daraus resultierende Vermeidung immer geringerer Schmerzreize führt in einem schleichenden Prozess zu einer erhöhten Sensibilität und Sensibilisierung. Kleinböhl et al. (2005) vermuten, dass dieser schleichende Prozess einer zunehmenden Schmerzempfindlichkeit durch operante Schmerzvermeidung ein sehr zentraler Mechanismus bei der Ausbildung des Schmerzgedächtnisses und der Chronifizierung des Schmerzes ist. Sowohl chronischer Schmerz als auch gesteigerte Sensibilität und Sensibilisierung bei experimenteller Schmerzreizung wären

damit das Endprodukt eines nicht bewussten (*impliziten*) operanten Lernprozesses. Dieser Prozess wird von den Autoren insbesondere im Zusammenhang mit funktionellen, d. h. medizinisch nicht vollständig erklärbaren Schmerzsyndromen (vgl. 2.2.2.1) beschrieben. Man muss dazu sagen, dass diese operanten Lernmechanismen die unter 2.2.1 beschriebenen physiologischen Sensibilisierungsprozesse nicht etwa ausschließen, sondern eine Erklärung dafür anbieten, wie es von diesen meist kurzzeitig wirksamen Mechanismen zu einer chronischen Schmerzsymptomatik kommen kann.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, ist die Chronifizierung von Schmerz ein komplexes Problem mit biologischen und psychosozialen Einflussfaktoren. Verschiedene Studien untersuchen gezielt den Einfluss psychosozialer Faktoren auf Entstehung und Verlauf chronischer Schmerzen. Linton (2000) verglich in einem systematischen Review die Ergebnisse von 37 gut kontrollierten prospektiven Längsschnittstudien und kam zu dem Ergebnis, dass besonders die Faktoren „Allgemeiner negativer Stress (Distress) im beruflichen und privaten Alltag“, „Depressivität“, „maladaptive schmerzbezogene Kognitionen“ und „Copingverhalten“ oft in Zusammenhang mit der Chronifizierung von Rücken- und Nackenschmerzen stehen (siehe auch Hasenbring, Hallner & Klasen 2001). Unter den kognitiven Faktoren, die in einem eindeutigen Zusammenhang mit Schmerzchronifizierung zu stehen scheinen, werden Furcht-Vermeidungs-Überzeugungen explizit erwähnt. Eindeutige Zusammenhänge mit Persönlichkeitsfaktoren fand der Autor jedoch nicht. Insbesondere auf die *Beeinträchtigung* durch den Schmerz haben psychologische und psychosoziale Faktoren, wie z. B. Angst vor Schmerz, offenbar einen hohen Einfluss; neben Linton (2000) berichten dies z. B. auch Flor & Turk (1988), Crombez, Vlaeyen, Heuts & Lysens (1999) und Walsh & Radcliffe (2002). Der Zusammenhang chronischer Alltagsbelastungen mit Schmerzchronifizierung wird vermutlich durch psychomotorische und psychoendokrinologische Veränderungen vermittelt; so gibt es Hinweise auf eine erhöhte muskuläre Aktivität im Rückenbereich bei chronischem psychosozialem Stress (Flor, Turk & Birbaumer, 1985). Linton (2000) zufolge korreliert dieser Faktor sowohl mit dem Erstauftreten als auch mit der Chronifizierung von Rückenschmerzen. Das gleiche gilt für das Vorliegen komorbider Depressivität, die bei Schmerzpatienten erhöht ist (Bair, Robinson, Katon & Kroenke 2003). Zudem kann es zu Wechselwirkungen zwischen den genannten Faktoren kommen, die die allgemeine Lage verschlimmern können. Hasenbring et al. (2001) weisen darauf hin, dass auch das Gegenteil der von Lethem et al. (1983) beschriebenen

## 2. Stand der Forschung

---

Furcht-Vermeidung, nämlich übertriebenes „Durchhalteverhalten“ und damit verbundene Überbelastung zur Schmerzchronifizierung beitragen kann.

Ein komplexes biopsychosoziales Modell der Schmerzchronifizierung wird von Flor & Hermann (2004) vorgestellt. Die Autorinnen betrachten Schmerz als Reaktion mit physiologischen, behavioralen und verbal-subjektiven Komponenten. Chronifizierung von Schmerz entsteht nach diesem Modell durch das Zusammenwirken prädisponierender Faktoren (wie genetische Voraussetzungen oder frühe Lernerfahrungen), auslösenden Reizen (wie akutem Stress) und Reaktionen (wie maladaptives Coping) und aufrechterhaltenden Prozessen (wie klassische oder operante Lernprozesse). Aufgrund der komplexen Interaktionen verschiedener Faktoren im Chronifizierungsprozess kommen biopsychosoziale Chronifizierungsmodelle wie dieses der Wirklichkeit vermutlich am nächsten.

### **2.2.2.4 Zusammenfassung: Schmerzwahrnehmung bei chronischem Schmerz**

Beispielhaft für chronische muskuloskelettale Schmerzsyndrome werden in der vorliegenden Arbeit chronischer unspezifischer Rückenschmerz und Fibromyalgie näher beschrieben und untersucht. Die beiden Schmerzsyndrome unterscheiden sich – neben den offensichtlichen Unterschieden in der Symptomatik – unter anderem dadurch, dass bei Fibromyalgie eine größere Rolle psychischer Prozesse bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des Störungsbildes angenommen werden. Insbesondere finden sich bei Fibromyalgiepatienten Hinweise auf eine dysfunktionale affektive Verarbeitung (vgl. 2.2.2.1).

Bei verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen konnte eine erhöhte Schmerzsensibilität und Sensibilisierung nachgewiesen werden. Bei Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz gibt es Hinweise auf eine solche Intensivierung der Schmerzwahrnehmung, wenn die Befundlage auch nicht so deutlich ist wie bei der Fibromyalgie. Insbesondere für die Fibromyalgie wurden jedoch schon mehrfach verschiedene Subgruppen beschrieben, die sich unter anderem auch in ihrer Schmerzempfindlichkeit unterscheiden (vgl. 2.2.2.2). Dieses Störungsbild ist also vermutlich nicht homogen. Für Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz trifft das allein aufgrund der rein phänomenologischen Diagnose wahrscheinlich auch zu.

Die Befunde zu zerebraler Verarbeitung von experimentellem Schmerz bei Patienten mit chronischem Schmerz sind inkonsistent, so dass sich die Frage, inwiefern diese Patienten sich von gesunden Personen unterscheiden, nicht mit Sicherheit beantworten lässt (vgl. 2.2.2.2).



Ausgehend von Befunden zu veränderter Schmerzsensibilität und -sensibilisierung bei Patienten mit chronischen Schmerzen - insbesondere mit Fibromyalgie - ist zu vermuten, dass hier eine Dekalibrierung des nozizeptiven Systems vorliegt, von der die allgemeine Somatosensorik nicht betroffen ist. Für den Übergang von kurzfristigen Sensibilisierungsvorgängen im nozizeptiven System zu einer langfristigen Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses - und damit einer Chronifizierung des Schmerzes - könnten operante Lernvorgänge verantwortlich sein. Ein operantes Modell, das die Entstehung einer solchen Dekalibrierung erklärt, ist das Furcht-Vermeidungs-Modell von Lethem (1983) (vgl. 2.2.2.3). Unklar ist jedoch noch, auf welchen Ebenen des nozizeptiven Systems diese langfristigen Veränderungen wirksam werden, die zu einer subjektiven Schmerzverstärkung führen. Dem komplexen Zusammenspiel verschiedenster physiologischer und psychosozialer Faktoren bei der Chronifizierung von Schmerz wird ein biopsychosoziales Modell am ehesten gerecht (vgl. 2.2.2.3).

### ***2.3 Methoden der experimentellen Schmerzmessung***

Entscheidend für die Untersuchung subjektiver Wahrnehmungsvorgänge ist die Wahl einer geeigneten Messmethode. Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über die gängigen psychophysikalischen Methoden zur Schmerzmessung gegeben und die Wahl der Methoden in der vorliegenden Dissertation begründet.

#### **2.3.1 Reizverfahren und Schmerzschwellen**

Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen objektiven Reizen und subjektiver Empfindung hat eine lange Tradition in der klassischen Psychophysik. Seit den Zeiten der frühen Schmerzforschung wurden die Methoden zur experimentellen Schmerzinduktion und -messung wesentlich weiterentwickelt.

##### *Modalitäten experimenteller Schmerzreize*

An Verfahren für die experimentelle Schmerzreizung müssen bestimmte Anforderungen gestellt werden, die bereits von Hardy, Wolff & Goodell (1940) beschrieben wurden und immer noch Gültigkeit besitzen. Experimentelle Schmerzreize sollten:

- messbar und potentiell noxisch sein
- reproduzierbare Ergebnisse liefern, wenn vergleichbare Bedingungen gewährleistet sind

## 2. Stand der Forschung

---

- in ihrer Intensität kontrollierbar und
- gut unterscheidbar sein
- auch bei hoher Intensität nicht das Gewebe schädigen
- ökonomisch anzuwenden sein und
- eindeutige schmerzhaft Reizqualitäten besitzen.

Es gibt verschiedene Verfahren, die diesen Ansprüchen weitgehend oder vollständig genügen. Häufig verwendet werden Druckreize, elektrische Reize (z. B. an der Zahnpulpa), chemische Reize (z. B. Injektion von Capsaicin), thermische Reize (z. B. Eiswassertest, Hitzereizung durch Kontaktthermoden oder berührungsfreie Laser) oder Induktion von Ischämieschmerz (*Submaximal Effort Tourniquet Test*) (Handwerker, 1984; Chapman et al., 1985). Die Untersuchung nozizeptiver Schwellen durch thermische Reize hat verschiedene Vorteile. Zum einen ermöglicht diese Reizmodalität eine verhältnismäßig gezielte Reizung der für die Schmerzwahrnehmung relevanten C-Fasern, während z. B. durch Methoden wie Druck- oder Ischämieschmerz auch mechanorezeptive Fasern gereizt werden (nach Kleinböhl, 1996). Diese faserspezifische Stimulation kann durch einen geeigneten Reizort noch verbessert werden; z. B. erzeugt eine Reizung der unbehaarten Haut des Daumenballens (Thenar) kaum eine Empfindung des ersten Schmerzes, dagegen aber einen deutlichen zweiten Schmerz (Campbell & LaMotte, 1983; Price et al., 1994), was auf eine vorwiegende Stimulation von C-Fasern schließen lässt (vgl. 2.1.1). Weiterhin ist der Intensitätsbereich thermischer Stimulation, in dem Reize wahrgenommen, aber nicht als schmerzhaft empfunden werden, relativ groß - anders als z. B. bei elektrischer Reizung (nach Kleinböhl, 1996). Dieser Umstand erlaubt auch eine Differenzierung nicht schmerzhafter Reize sowie eine Gegenüberstellung verschiedener schmerzhafter und nicht schmerzhafter Reizintensitäten, wie sie in dieser Dissertation vorgesehen sind. Hitzeschmerzreize sind zudem, anders als chemische Reize wie z. B. Capsaicinjektionen, zeitlich kontrollierbar und daher sowohl für phasische als auch für tonische Schmerzreizung geeignet. Aus den genannten Gründen wurden in der vorliegenden Arbeit als Reizmodalität die thermische Stimulation, als Reizort der Daumenballen gewählt.

### *Wie kann man Schmerz messen? Schwellenmaße und Messmethoden*

Der in den vorangegangenen Kapiteln häufig verwendete Begriff der Schmerzschwelle verdient an dieser Stelle eine ausführlichere Erklärung. Das Konzept der *Schwelle* - das nicht nur auf den Schmerz, sondern auch auf die meisten anderen Wahrnehmungsmodalitäten anzuwenden ist -

stammt aus der klassischen Psychophysik und bezeichnet entweder als *absolute Schwelle* die Reizintensität, bei der der Reiz mit 50%iger Wahrscheinlichkeit wahrgenommen wird, oder als *Unterschiedsschwelle* den Unterschied zwischen zwei Reizen, der mit der gleichen Wahrscheinlichkeit wahrgenommen wird (Fechner, 1860). In der experimentellen Schmerzforschung wurden diese Definitionen vor allem auf zwei Kennwerte angewendet: die Schmerzschwelle als „gerade eben schmerzhaft“ Reizintensität, die den Übergang zwischen schmerzhafter und nicht schmerzhafter Stimulation markiert, sowie die Toleranzschwelle, die die maximal tolerierbare Stimulusintensität oder -dauer erfasst.

Klassische Methoden zur Schwellenerhebung, die sich auch für die Schmerzmessung nutzen lassen und von Fechner (1860) entwickelt wurden, sind die Grenzmethode (*method of limits*), die Herstellungsmethode (*method of adjustment*) und die Konstanzmethode. Bei der Grenzmethode werden entweder Serien auf- oder absteigender diskreter Reizintensitäten vorgegeben oder die Stimulusintensität wird kontinuierlich gesteigert oder reduziert. Der Proband soll bei jedem einzelnen Reiz bzw. im Verlauf der kontinuierlichen Stimulation entscheiden, ob bzw. wann die fragliche Empfindung vorliegt. Bei der Herstellungsmethode dagegen stellt der Proband selbst einen Reiz so ein, dass die geforderte Empfindung (oder, alternativ, Gleichheit mit einem vorgegebenen Standardreiz) vorhanden ist. Die Konstanzmethode erfordert Ähnlichkeitsvergleiche zwischen einem vorgegebenen Standardreiz und verschiedenen Testreizen im Hinblick auf bestimmte Reizcharakteristika (z. B. „größer“ oder „kleiner“). Modernere Ansätze der Wahrnehmungsforschung verwenden adaptive Verfahren, in denen die Art der Stimulation von der vorausgehenden Probandenreaktion abhängig ist (z. B. Trackingverfahren). Für die Schmerzforschung sind diese jedoch aufgrund der hier erforderlichen zahlreichen Reizdarbietungen nur bedingt geeignet (Kleinböhl, 1996).

Für die vorliegende Arbeit sind die ersten beiden Reizmethoden, die Grenz- und die Herstellungsmethode, von Bedeutung. Beide sind in das Repertoire der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) eingegangen (s.u.), unterscheiden sich aber in wesentlichen Punkten. Ein wichtiges Charakteristikum der Grenzmethode, falls dabei kontinuierliche und keine diskreten Stimuli vorgegeben werden, ist der Einfluss der Reaktionszeit des Probanden. Wenn die Instruktion beispielsweise vorgibt, eine Taste zu drücken, sobald ansteigende Stimulusintensität schmerzhaft Qualität annimmt, dann liegt zwischen der aktuellen schmerzhaften Empfindung des Probanden und dem Tastendruck eine reaktionszeitabhängige Zeitspanne, in der die Stimulusintensität weiter ansteigt. Dies führt zu einer Überschätzung der

## 2. Stand der Forschung

---

subjektiven Schmerzschwelle. Die Herstellungsmethode dagegen ist unabhängig von Reaktionszeiteinflüssen. Dieses Phänomen ist auch in den Daten von Kleinböhl et al. (1999) zu beobachten; Patienten mit Rückenschmerzen und gesunde Kontrollprobanden überschätzten in dieser Studie die nach einer kontinuierlichen Variante der Grenzmethode erhobene Schmerzschwelle im Vergleich zu einer nach der Herstellungsmethode erhobenen Schmerzschwelle und einer tonischen Schmerzschwelle um ca. 1°C. In einer Gruppe von Kopfschmerzpatienten trat dieses Phänomen nicht auf, was damit erklärt wird, dass in dieser Gruppe vermutlich eine stärkere psychogene Krankheitskomponente vorliegt und Antworttendenzen im Sinne einer früheren Beendigung des Reizanstiegs eine größere Rolle spielen.

Vermutlich ist die Grenzmethode außerdem mit einer geringeren subjektiven Kontrolle über die Reizintensität verbunden als die von den Probanden selbst gesteuerte Herstellungsmethode. Dies könnte dazu führen, dass affektive Faktoren wie Ängstlichkeit oder Furcht-Vermeidung (vgl. 2.2.2.3) die Ergebnisse der Grenzmethode stärker beeinflussen als die Ergebnisse der Herstellungsmethode.

Bei der Untersuchung von Schmerzschwellen ist zu beachten, dass es absolute Werte für diese Schwellen offenbar nicht gibt. Lautenbacher, Galfe, Hölzl & Strian (1989) fanden mit einem so genannten Tracking-Verfahren, in dem individuelle Hitzeschmerzschwellen über einen bestimmten Zeitraum adaptiv erfasst wurden, geringfügige intraindividuelle Variationen (so genannte „random walks“). Dies deutet auf eine eher stochastische Beziehung zwischen Reiz und Empfindung hin. Allerdings streuten die einzelnen Schwellenwerte für jeden Probanden um einen zentralen Erwartungswert, was darauf bedeutet, dass die Beziehung zwischen Reiz und Empfindung nicht komplett dem Zufall unterliegt.

### *Phasische vs. tonische Schmerzreizung*

Man kann in der Schmerzforschung ebenso wie in der Somatosensorik zwischen phasischen und tonischen Reizen unterscheiden (Kleinböhl et al., 2001). Phasische Reize dauern nur kurz, d.h. wenige Sekunden an; wiederholte phasische Reizung wird als phasisch-repetitiv bezeichnet. Eine länger andauernde Reizung wird als tonisch bezeichnet. Tierexperimentelle Studien lassen vermuten, dass phasische und tonische Reize von unterschiedlichen Schmerzsystemen verarbeitet werden. So ließ sich eine unterschiedliche Wirkung von Morphin auf Ratten beobachten, die mit der gewählten Schmerzreizmethode zusammenhing. Der „Tail-Flick“-Reflex - ein reflektorisches

Wegziehen des Schwanzes bei phasischer schmerzhafter Hitzereizung - konnte durch Morphingabe nur kurzzeitig abgeschwächt werden; für eine gleich bleibende Wirkung musste die Morphindosis kontinuierlich gesteigert werden, es trat also eine Toleranzentwicklung ein (Abbott, Melzack & Leber, 1982; Melzack, 1990). Eine solche Wirkungsabschwächung und Toleranzentwicklung konnte bei einer Formalininjektion in die Pfote, die einen tonischen, dumpfen „zweiten Schmerz“ (vgl. 2.1.1) verursacht, nicht beobachtet werden (Melzack 1990), was eher im Einklang mit klinischen Beobachtungen bei medizierten Schmerzpatienten steht. Außerdem konnte, wiederum bei Ratten, Morphin-Analgesie bei phasischen, nicht aber bei tonischen Reizen durch Läsionen von für die absteigende Schmerzhemmung relevanten Arealen wie des *Nucleus Raphe Magnus* (vgl. 2.1.3) aufgehoben werden, was darauf hinweist, dass für die Schmerzhemmung tonischer Reize ein anderes System relevant ist (z. B. Ryan, Watkins, Mayer & Maier, 1985).

Phasische Reize sind für die klinische Schmerzforschung nur bedingt valide. Man geht davon aus, dass tonische Schmerzreize eher die Verarbeitungsprozesse klinischer Schmerzen abbilden können (Chen & Treede, 1985). Dafür sprechen zunächst einmal die längere Zeitdauer und die damit zusammenhängende Unkontrollierbarkeit der Reize. Abbott, Melzack & Samuel (1982) vermuten außerdem, dass phasische Schmerzen vorwiegend über das laterale System verarbeitet werden und daher eher die sensorische Schmerzkomponente ansprechen, während die Verarbeitung tonischer Schmerzen vor allem über das mediale System erfolgt und daher mit einer starken affektiven Schmerzkomponente verbunden ist. Dies entspricht wiederum eher den klinischen Beobachtungen bei chronischen Schmerzpatienten. Bei gesunden Probanden beobachteten Granot, Sprecher & Yarnitsky (2003) allerdings eine hohe positive Korrelation phasischer und tonischer Schwellen. Kleinböhl et al. (2001) beobachteten, dass sich chronische Schmerzpatienten nur hinsichtlich der Wahrnehmung tonischer Schmerzreize, nicht aber in der Wahrnehmung phasischer Schmerzreize von gesunden Probanden unterschieden.

In der vorliegenden Arbeit werden sowohl phasische als auch tonische Schmerzreize verwendet und teilweise gegenübergestellt. Insbesondere Sensibilisierungsprozesse, die ja dynamische Aspekte der Schmerzwahrnehmung darstellen (vgl. 1.), sind hier von Interesse.

### **2.3.2 Quantitative Sensorische Testung**

Der Begriff *Quantitative Sensorische Testung* (QST) bezeichnet eine Sammlung standardisierter psychophysikalischer Methoden zur Erhebung somatosensorischer Schwellenwerte und

## 2. Stand der Forschung

---

Wahrnehmungscharakteristika (Rolke et al., 2006). Die Art der Stimulation sowie der Antwortmöglichkeit sind bei diesen Tests klar definiert. Ursprünglich dienten diese Tests in erster Linie einer Untersuchung der Funktionalität großer und kleiner Nervenfasern. Inzwischen werden sie in klinischem Umfeld und in der Forschung vor allem zur standardisierten Erhebung von Schwellenwerten der verschiedenen somatosensorischen Submodalitäten eingesetzt. Folgende psychophysikalische Methoden sind im Rahmen der Quantitativen Sensorischen Testung definiert:

- Erhebung thermischer Schwellen mit einer Thermode (Detektionsschwellen für Temperaturveränderungen, Wärme- und Kältereize, paradoxe Hitzeempfindungen sowie Schmerzschwellen für Kälte- und Hitzeschmerz)
- Erhebung der taktilen Detektionsschwelle (von Frey-Haare)
- Erhebung der mechanische Schmerzschwelle mit Pinpricks (Nadelreizstimulatoren)
- Erhebung von Reiz-Reaktions-Funktionen zur Bestimmung der mechanischen Schmerzsensibilität (Pinprick) sowie der mechanischen Allodynie mit bewegten Reizen (Wattebausch, Q-Tip, Pinsel)
- Erfassung von Wind-up (repetitive Pinprick-Stimulation im Vergleich zu Einzelreiz)
- Erfassung der Vibrationsschwelle (standardisierte Stimmgabel über knöchernen Vorsprüngen der Extremitäten/des Kopfes)
- Erfassung der Druckschmerzschwelle (Druckalgometer)

Die Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Testung sind stark von der Kooperation der Probanden abhängig und können durch Variablen wie Schläfrigkeit, Ablenkung und mangelndes Instruktionsverständnis beeinflusst werden, da subjektive Urteile erhoben werden. Zudem gibt es Stabilitätsunterschiede zwischen den verschiedenen Modalitäten sowie einen Einfluss des Alters der Testperson (z. B. Sosenko et al., 1989). Insgesamt bieten die QST-Methoden jedoch die Möglichkeit einer standardisierten Untersuchung von Charakteristika der somatosensorischen und nozizeptiven Verarbeitung (Rolke et al., 2006).

### **2.3.3 Messung der Sensibilisierung**

Um Sensibilisierungs- und Habituationsprozesse auf perzeptiver Ebene zu messen, sind Reizmodelle mit tonischer oder repetitiver Stimulation notwendig. Die Veränderung der Schmerzwahrnehmung bei andauernder Reizung mit Hitzereizen nahe der Schmerzschwelle

wurde in verschiedenen Experimenten untersucht (z. B. Greene & Hardy, 1962; LaMotte, 1979; Lautenbacher et al., 1989, s.o.). Ein klassisches Experiment, in dem die Zusammenhänge objektiver Reizeigenschaften wie Reizintensität und -dauer mit der subjektiven Empfindung systematisch untersucht wurden, stammt von Severin, Lehmann & Strian (1985). Bei dieser Methode - dem „Verfahren zur subjektiven Sensibilisierung bei Hitzeschmerz“ - erhält der Proband die Aufgabe, sich eine bestimmte Reizintensität einzuprägen und dann nach einem tonischen Reizintervall neu herzustellen. Abhängig davon, ob eine Steigerung (Sensibilisierung) oder Abnahme (Habituation) der wahrgenommenen Reizintensität stattgefunden hat, verringert oder erhöht der Proband daraufhin die Temperatur. Diese Differenz zwischen eingepprägter und neu eingestellter Temperatur wird als Sensibilisierungsmaß verwendet. Severin et al. (1985) stellten fest, dass ihre Probanden unterhalb ihrer subjektiven Schmerzschwelle habituierten, oberhalb der Schmerzschwelle dagegen eine Sensibilisierung stattfand.

In Anlehnung an diese Methode entwickelte Kleinböhl (1996, siehe auch Kleinböhl et al., 1999) als tonisches Hitzeschmerzmodell zur unverzerrten Sensibilisierungsmessung die *Duale Sensibilisierungsprozedur* (*Dual Sensitization Method, DSM*). Bei dieser Methode zur Messung perzeptiver Sensibilisierung wird die wahrgenommene Steigerung der Temperatur im Bereich von 30-60s in Abhängigkeit von der Ausgangstemperatur ermittelt. Es werden zwei Sensibilisierungsmaße erhoben: ein *Empfindensmaß* beinhaltet eine explizite Einschätzung der subjektiven Temperaturänderung auf einer Skala, während ein *Verhaltensmaß* der Neueinstellung der erinnerten Reizintensität bei Severin et al. (1985) entspricht. Durch diese doppelte Erhebung der subjektiven Sensibilisierungsempfindung wird die Trennung vorwiegend sensorischer Schmerzanteile - durch das Verhaltensmaß erhoben - von der subjektiven Wahrnehmung des Schmerzes - durch das Empfindungsmaß abgefragt - ermöglicht. Man kann vermuten, dass zur Einschätzung einer Temperaturveränderung auf einer Skala ein explizites Wahrnehmungsurteil notwendig ist, das stärker von höheren kognitiven und affektiven Prozessen beeinflusst wird als die Wiederherstellung einer Empfindung, die auf einem sensorischen Vergleichsprozess beruht. Als Methode der Reizapplikation wird eine Kontaktthermode verwendet. Auch dieses Verfahren unterliegt den Vorgaben für die Quantitative Sensorische Testung.

Die Methode wurde in der vorliegenden Studie verwendet und ist unter 4.3.2 näher beschrieben.

Eine differentielle Validität dieser Sensibilisierungsgradienten im Minutenbereich für chronische Schmerzpatienten konnte ermittelt werden (Kleinböhl et al., 1999). Bei Schmerzpatienten setzte Sensibilisierung bereits bei niedrigeren Temperaturen ein und nahm bei steigenden Temperaturen

## 2. Stand der Forschung

---

stärker zu (d.h. die Gradienten waren steiler). Insbesondere bei Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen war ein starker Effekt erkennbar, Kopfschmerz-Patienten lagen zwischen diesen und gesunden Kontrollprobanden (vgl. 2.2.1.2).

Eine alternative Methode zur Erfassung subjektiver Sensibilisierung, die kontinuierliche Größenschätzung (*Continuous Magnitude Estimation*, CME; Kleinböhl, Amann, Baudendistel, Hölzl & Schad, 2002, dort als „Kontinuierliche Anpassungsmethode“ bezeichnet) beinhaltet die kontinuierliche Erhebung der subjektiven Reizstärke bei tonischen Hitzereizen unterschiedlicher Intensität. Da bei dieser Methode die Interaktion zwischen Proband und Versuchsleiter minimal ist, eignet sie sich auch für die Anwendung in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). Auch diese Methode wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet. Unter 4.3.3 ist eine detaillierte Beschreibung nachzulesen.

### **2.3.4 Zusammenfassung: Methoden der experimentellen Schmerzmessung**

Verschiedene Methoden sind zur experimentellen Induktion von Schmerz geeignet (vgl. 2.3.1). Unter den dargestellten Reizmodalitäten hat Hitzeschmerzreizung die Vorteile, dass sie eine relativ gezielte Aktivierung schmerzrelevanter C-Fasern ermöglicht, in einem breiten Intensitätsbereich auch nicht schmerzhafte Reizung erlaubt und zeitlich gut kontrollierbar ist. Abgesehen von den verschiedenen Reizmodalitäten kann zwischen verschiedenen Darbietungsformen von Schmerzreizen unterschieden werden (z. B. phasische vs. tonische Reizung, Grenz- vs. Herstellungsmethode), die unterschiedliche Charakteristika besitzen, d. h. auch in unterschiedlichem Ausmaß durch kognitive und affektive Variablen mit beeinflusst werden. Viele dieser verschiedenen Verfahren sind durch die Testbatterie der Quantitativen Sensorischen Testung standardisiert (vgl. 2.3.2). Zur Messung der subjektiven Sensibilisierung bei tonischer Hitzeschmerz steht mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur eine valide Methode zur Verfügung; die alternative Methode der Kontinuierlichen Größenschätzung ist auch für die funktionelle Magnetresonanztomographie geeignet (vgl. 2.3.3).



### 3. Ziele und Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit knüpft inhaltlich und methodisch an eine frühere in der Arbeitsgruppe entstandene Arbeit an (Kleinböhl et al., 1999). Die in der genannten Studie entwickelte Duale Sensibilisierungsprozedur (vgl. 2.3.3) wird in dieser Arbeit zur Untersuchung perzeptiver Sensibilisierungsprozesse verwendet, da sie die Erhebung sowohl eines behavioralen als auch eines subjektiven Sensibilisierungsmaßes ermöglicht und bereits auf klinische Validität überprüft wurde. Neu ist die Untersuchung von Fibromyalgiepatienten mit dieser Methode. Der Vergleich behavioraler und subjektiver Sensibilisierungserfassung erscheint insbesondere bei dieser Stichprobe viel versprechend, da aufgrund der vermuteten psychologischen Komponenten der Erkrankung (Hypervigilanz für aversive Reize; affektive Dysregulation) eine Verzerrung der Schmerzwahrnehmung durch affektive und kognitive Faktoren wahrscheinlich ist, die erst auf einer höheren zerebralen Verarbeitungsstufe wirksam werden. Neu ist auch die Suche nach neuronalen Korrelaten des Sensibilisierungsverlaufes bei Schmerzpatienten mit einem Schmerzmodell, das an die Duale Sensibilisierungsprozedur angelehnt ist, aber eine kontinuierliche Einschätzung der subjektiven Reizintensität während tonischer Reizung ermöglicht.

Folgende Ziele sollten bei der Abfassung dieser Arbeit verfolgt werden:

- 1) Identifikation von Unterschieden in der Thermo-Nozizeption hinsichtlich statischer (Sensibilität) und dynamischer Aspekte (Sensibilisierung) bei Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz und Patienten mit Fibromyalgie im Vergleich zu schmerzfreien Probanden mit experimentellen Hitzeschmerzmodellen.
- 2) Nachweis zerebraler Korrelate von Sensibilität und Sensibilisierung bei Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen und bei gesunden Probanden.

Diesen Zielsetzungen wurde in zwei getrennten Teilstudien nachgegangen, wobei die erste Zielsetzung in Studie I (Kapitel 5), die zweite Zielsetzung in Studie II (Kapitel 6) behandelt werden.

### 3. Ziele und Fragestellungen

---

Aus diesen Zielsetzungen ergeben sich folgende Fragestellungen:

*Studie I:* Aktuelle Ergebnisse in der Schmerzforschung weisen darauf hin, dass bereits die Wahrnehmung von Schmerzen bei Schmerzpatienten intensiviert ist. Psychophysikalisch ließen sich solche Steigerungen von Schmerzsensibilität und -sensibilisierung gegenüber gesunden Probanden bei Kopf- und Patienten mit Rückenschmerzen sowie an Fibromyalgiepatienten mit verschiedenen experimentellen Schmerzparadigmen nachweisen (vgl. 2.2.2.1). Für die Messung der Hitzeschmerzschwellen (d.h. der Sensibilitätsparameter) stehen mehrere Prozeduren zur Verfügung, die unterschiedliche Merkmale besitzen. Es gibt Hinweise auf eine differentielle Veränderung der verschiedenen Schwellenarten bei einer Untergruppe von chronischen Schmerzpatienten, bei denen eine psychogene Schmerzkomponente vermutet wurde (vgl. 2.3.1).

Die Duale Sensibilisierungsprozedur (DSM, Kleinböhl et al., 1999) erfasst durch tonische Hitzereizung verursachte Sensibilisierung im Minutenbereich durch ein behaviorales und ein subjektives Sensibilisierungsmaß. Beide Maße sind durch perzeptive Prozesse geprägt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das subjektive Sensibilisierungsmaß, das ein sprachgebundenes explizites Wahrnehmungsurteil erfordert, komplexere zerebrale Prozesse beinhaltet und daher stärker durch affektive und kognitive Faktoren verzerrt werden kann als das implizite behaviorale Sensibilisierungsmaß, das in einem unbewussten Verfahren gewonnen wird (vgl. 2.3.3). Da es bei Fibromyalgiepatienten Hinweise auf psychologische Komponenten der Erkrankung, wie eine veränderte Affektregulation, gibt, kann vermutet werden, dass bei diesen Patienten die Sensibilisierung auf subjektiver Ebene stärker ausgeprägt ist als auf behavioraler Ebene. Dieser Unterschied sollte bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischem Rückenschmerz nicht auftreten.

Aufgrund der vermuteten psychologischen Einflüsse auf die Schmerzchronifizierung, insbesondere der Furcht-Vermeidungs-Theorie von Lethem et al. (1982) (vgl. 2.2.2.3) sollten komorbide Ängstlichkeit und Depressivität ein Erlernen der verstärkten Schmerzwahrnehmung (d.h. gesteigerter Schmerzsensibilität und -sensibilisierung) begünstigen. Da dieser Theorie zufolge das Schmerzproblem durch einen Teufelskreis aus Angst und Vermeidung zunehmend verschlimmert wird, ist zu erwarten, dass auch die verstärkte Schmerzwahrnehmung mit zunehmender Dauer und Schwere der Chronifizierung immer deutlicher wird.

#### *Fragestellung 1:*

*Lässt sich mit experimentellen Hitzeschmerzmodellen bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und Fibromyalgie im Vergleich zu gesunden Probanden eine verstärkte Schmerzwahrnehmung nachweisen? Erwartet wird eine erhöhte Schmerzsensibilität und -sensibilisierung der Schmerzpatienten gegenüber thermischen Reizen. Außerdem wird erwartet, dass sich das Ergebnismuster verschiedener Methoden der Erhebung von Hitzeschmerzschwellen bei den Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu Patienten mit chronischem unspezifischen Rückenschmerz und gesunden Probanden unterscheidet.*

*Ist bei Fibromyalgiepatienten auf subjektiver Ebene eine stärkere Sensibilisierung zu beobachten als auf behavioraler Ebene, während dieser Unterschied bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischem unspezifischen Rückenschmerz nicht zu beobachten ist?*

*Hängen zunehmende Dauer und Schwere der Schmerzchronifizierung, komorbide Depressivität und Ängstlichkeit sowie Furcht-Vermeidungs-Tendenzen mit gesteigerter Schmerzsensibilität und -sensibilisierung zusammen?*

*Studie II:* Eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung, d.h. die Ursache für gesteigerte Sensibilität und/oder Sensibilisierung, wird durch Prozesse auf verschiedenen Ebenen des nozizeptiven Systems beeinflusst. Ein Fokus der vorliegenden Dissertation liegt auf der zerebralen Verarbeitung. In dieser Studie soll der Versuch unternommen werden, für gesteigerte Sensibilität und Sensibilisierung bei Schmerzpatienten, soweit dieser Effekt mit den hier verwendeten experimentellen Hitzeschmerzmodellen zu finden ist, zerebrale Korrelate zu identifizieren. Ein interessanter Aspekt dabei ist auch, ob es überhaupt - bei Schmerzpatienten und/oder gesunden Probanden - möglich ist, für den Verlauf von Sensibilisierungs- oder Habituationsempfindungen während tonischer Hitzeschmerzreizung zerebrale Korrelate zu finden. Untersucht werden sollen dabei gezielt kortikale Hirnregionen, deren Relevanz für nozizeptive und/oder somatosensorische Verarbeitung gut belegt ist. Im Einzelnen sind dies der kontralaterale primäre somatosensorische Kortex (SI), der kontra- und ipsilaterale sekundäre somatosensorische Kortex (SII), der kontra- und ipsilaterale insuläre Kortex, der anteriore cinguläre Kortex (ACC), der kontra- und ipsilaterale dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) und der Thalamus (vgl. 2.1.3). Da die Befunde zu zerebralen Korrelaten der Schmerzsensibilität

### 3. Ziele und Fragestellungen

---

bei Patienten mit chronischen Schmerzen heterogen sind, wird hier in Anlehnung an Derbyshire et al. (2002) und Gracely et al. (2002) die Hypothese geprüft, dass die zerebrale Aktivierung von Fibromyalgiepatienten, Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Kontrollprobanden bei subjektiv vergleichbarer Stimulusintensität übereinstimmt.

#### *Fragestellung 2:*

*Unterscheiden sich Patienten mit chronischem muskuloskelettalem Schmerz hinsichtlich der zerebralen Verarbeitung experimenteller Hitzeschmerzreize von gesunden Probanden? Erwartet wird bei gleicher subjektiver Schmerzintensität in allen drei Gruppen eine vergleichbar starke kontralaterale Aktivierung des primären somatosensorischen Kortex, eine vergleichbare bilaterale Aktivierung des sekundären somatosensorischen Kortex, des insulären Kortex und des dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie eine vergleichbare Aktivierung des anterioran cingulären Kortex und des Thalamus („pain neuromatrix“).*

*Lassen sich bei gesunden Probanden und/oder Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen in einem oder mehreren der oben erwähnten Areale zerebrale Korrelate für den subjektiven Verlauf der Reizintensität (Sensibilisierung oder Habituation) bei tonischer Hitzeschmerzreizung identifizieren?*

## 4. Allgemeine Methodik

*Holzhacken ist deshalb so beliebt, weil man bei dieser Tätigkeit den Erfolg sofort sieht. (A. Einstein<sup>2</sup>)*

### 4.1 Studienteilnehmer

Insgesamt 42 Patienten mit unspezifischem Rückenschmerz (URS; 27 weiblich, Durchschnittsalter 51.7 Jahre) und 22 Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom (FMS; 20 weiblich, Durchschnittsalter 49.9 Jahre) wurden für die Studie rekrutiert. Die Diagnosestellung erfolgte anhand der Kriterien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 1997, vgl. 2.2.2.1) für die Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz sowie anhand der ACR-Kriterien (American College of Rheumatology, 1990, vgl. 2.2.2.1) für die Fibromyalgiepatienten. Der Chronifizierungsgrad wurde nach von Korff (1992) bestimmt. Die Schmerzdauer betrug mindestens drei Monate. Alle Patienten erhielten die Möglichkeit, im Anschluss an die Untersuchungen kostenlos an einem psychologischen Schmerzbewältigungstraining teilzunehmen, das von Psychologen unserer Arbeitsgruppe geleitet wurde.

Zudem wurden 32 gesunde Kontrollprobanden (KG; 18 weiblich, Durchschnittsalter 44,5 Jahre) rekrutiert. Kontrollprobanden bekamen für jeden Termin eine Aufwandsentschädigung von 40 Euro. Ausgenommen war die medizinische Voruntersuchung in der Schmerzambulanz des Klinikums Mannheim (s. u.), die nur Probanden, die von der Untersuchung ausgeschlossen werden mussten, mit 10 Euro vergolten wurde. Alle Untersuchungen waren Bestandteil eines größeren Projektes (Klinischen Forschergruppe 107 der DFG: *Neuronale Plastizität und Lernprozesse in der Schmerzchronifizierung*, Teilprojekt 4, vgl. 1); die rekrutierten Probanden nahmen daher noch an verschiedenen anderen Untersuchungen teil. Die drei rekrutierten Gruppen der Fibromyalgiepatienten, Patienten mit Rückenschmerzen und Kontrollprobanden unterschieden sich in der Gesamtstichprobe nicht nur in der Anzahl der Probanden, sondern auch im durchschnittlichen Alter (URS und KG) sowie in der Geschlechterverteilung (in der Gruppe FMS waren Frauen überproportional häufig vertreten). Da für Studie I die Daten von 20 Fibromyalgiepatienten verwertet werden konnten - die Daten von 2 Probanden mussten aufgrund

---

<sup>2</sup> zugeschrieben, [www.wikiquote.de](http://www.wikiquote.de)

#### 4. Allgemeine Methodik

von über der Norm liegenden Wärmedetektionsschwellen ausgeschlossen werden (s.u.) -, wurden die Daten von je 20 nach Alter mit den Fibromyalgiepatienten paarweise parallelisierte Patienten mit Rückenschmerzen und Kontrollprobanden ausgewählt. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihres Alters und, im Falle der Patientengruppen, der Chronifizierungsdauer nicht signifikant von einander (Kruskal-Wallis-Test,  $\alpha = 0.05$ ); allerdings waren in der Gruppe der Kontrollprobanden ein größerer Anteil an Männern. An Studie II nahmen je acht Probanden pro Gruppe teil, die sich hinsichtlich Alter, Geschlecht und Chronifizierungsgrad nicht signifikant von einander unterschieden.

**Tab. 1: Stichprobenbeschreibung der Fibromyalgiepatienten und Patienten mit Rückenschmerzen**

	N	weibl. (%)	männl. (%)	Alter (Jahre)		Schmerzdauer (Monate)	
				M (SD); Median	Bereich	M (SD); Median	Bereich
<b>FMS</b>							
<b>Gesamt- stichprobe</b>	20	18 (90)	2 (10)	50.4 (10.5); 54.5	28-65	140.5 (114.3); 109.5	12 - 393
<b>Studie I</b>	20	18 (90)	2 (10)	50.4 (10.5); 54.5	28-65	140.5 (114.3); 109.5	12 - 393
<b>Studie II</b>	8	6 (75)	2 (25)	45.75 (11.4); 46.5	28 - 59	152.1 (124.3); 121.0	32 - 391
<b>URS</b>							
<b>Gesamt- stichprobe</b>	42	27 (64.3)	15 (35.7)	51.7 (11.3); 51.0	28-71	179.5 (180.8); 108.0	9 - 788
<b>Studie I</b>	20	18 (90)	2 (10)	50.3 (10.4); 50.0	28 - 66	138.0 (107.0); 89.5	11 - 393
<b>Studie II</b>	8	6 (75)	2 (25)	46.1 (11.5); 48.0	28 - 63	172.6 (102.1); 200.5	31 - 272

N = Stichprobengröße; weibl. = weiblich; männl. = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; FMS = Gruppe der Fibromyalgiepatienten; URS = Gruppe der Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz

**Tab. 2: Stichprobenbeschreibung der gesunden Kontrollprobanden**

	N	weibl. (%)	männl. (%)	Alter (Jahre) M (SD); Median	Bereich
<b>Gesamt- stichprobe</b>	32	14 (43.75)	18 (56.25)	44.5 (12.2); 43.0	25 - 69
<b>Studie I</b>	20	14 (70)	6 (30)	45.7 (9.6); 44.5	29 - 65
<b>Studie II</b>	8	5 (67.5)	3 (32.5)	45.0 (12.9); 45.0	27 - 61

N = Stichprobengröße; weibl. = weiblich; männl. = männlich; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; KG = gesunde Kontrollprobanden.

Da insbesondere bei Fibromyalgiepatienten eine hohe Komorbidität mit viszerale Erkrankungen zu finden ist und dies auch als Hinweis auf generalisierte Hyperalgesie gewertet werden kann, wurde auch dieses Merkmal in der untersuchten Stichprobe überprüft. Hierzu wurde der Fragebogen zur Diagnostik funktioneller Magen-Darmbeschwerden (Hersbach, 1993) eingesetzt. Das Vorliegen viszeraler Beschwerden wurde angenommen, wenn eine der Fragen nach dem dauerhaften bzw. wiederkehrenden Auftreten von Magen- oder Darmbeschwerden bejaht wurde. Die Diagnosegruppen unterschieden sich hier deutlich; während 15 von 20 Fibromyalgiepatienten über Magen- und/oder Darmbeschwerden berichteten, traf dies nur bei 10 von 20 Patienten mit Rückenschmerzen und keinem von 19 Kontrollprobanden zu (für einen Kontrollprobanden liegt kein Wert vor).

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Annoncen in Lokalzeitungen sowie über Plakate und Handzettel in örtlichen Arztpraxen, Fitnessstudios, Selbsthilfegruppen und weiteren gesundheitsbezogenen Einrichtungen (z. B. Blutspendezentrum). Rekrutierung und Case-Management wurden am Otto-Selz-Institut Mannheim in Kooperation mit dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim durchgeführt. In einem Telefonscreening wurden die Probanden erstmals über ihr Schmerzgeschehen sowie mögliche Ausschlusskriterien befragt sowie ausführlich über den Studienverlauf informiert. Die Entscheidung über eine Studienteilnahme erfolgte nach diesem Gespräch. Ein Abbruch oder Ausscheiden war jedoch zu

#### 4. Allgemeine Methodik

---

jedem späteren Zeitpunkt noch möglich und insbesondere nach einer medizinischen Untersuchung oft auch nötig.

Vor Studienbeginn durchlief jeder Proband eine gründliche medizinische und psychologische Diagnostik durch Personal der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Mannheim sowie des Otto-Selz-Instituts der Universität Mannheim. Zudem wurde eine psychophysiologische Diagnostik der Temperatur- und Schmerzwahrnehmung vorgenommen, um Probanden mit abnormalen Temperatur- oder Schmerzschwellen auszuschließen, da bei diesen eine Neuropathie vorliegen könnte. Die diesbezüglichen Normwerte und Toleranzgrenzen basierten auf Normdaten, die in unserer Gruppe erhoben wurden (Möltner, Hölzl, Lautenbacher, Roscher & Strian, 1993). 2 Probanden mit Fibromyalgie und 2 gesunde Kontrollprobanden mussten aufgrund dieses Kriteriums aus der Gesamtstichprobe ausgeschlossen werden. Eine Fibromyalgiepatientin und zwei Kontrollprobanden konnten darüber hinaus wegen mangelnder Beachtung der Instruktion nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Als weitere Ausschlusskriterien galten ein relevanter neurologisch-psychiatrischer Befund wie das Auftreten psychotischer Symptome, Klaustrophobie, Paniksyndrom sowie Depression und unspezifische Ängste, sofern diese direkt mit dem Schmerzsyndrom zusammenhingen; weiterhin psychopharmakologische Medikation, Opiateinnahme, Diabetes, maligne Erkrankungen, autonome Neuropathien und Sensibilitätsstörungen. Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch Lateralitätsunterschiede zu vermeiden, nahmen an den Untersuchungen im fMRT ausschließlich Rechtshänder teil.

Alle Probanden unterschrieben eine Einverständniserklärung (*informed consent*), die der revidierten Deklaration von Helsinki entsprach (The World Medical Association, 2000) (zu Studieninformation und Einverständniserklärung vgl. Anhang A). Sie wurden in diesem Zusammenhang auch darüber informiert, dass sie ihre Teilnahme an der Studie jederzeit abbrechen konnten. Die Studie wurde von der Medizinischen Ethikkommission II, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Fakultät für klinische Medizin Mannheim, bewilligt (positives Votum am 03. 08. 2001). Vor Beginn der Experimente fand ein Vorgespräch statt, in dem die Probanden über die Art der Experimente aufgeklärt wurden. Alle Studientermine wurden individuell mit den Teilnehmern vereinbart.



## 4.2 Apparatur

### 4.2.1 Reizgeräte

Für die experimentelle Hitzereizung wurden zwei verschiedene Reizgeräte verwendet. Bei beiden handelte es sich um computergesteuerte Kontaktthermoden, für deren Erwärmung bzw. Abkühlung der Peltier-Effekt genutzt wird (Fruhstofer et al., 1976).

Für die Erhebung der beiden thermischen Detektionsschwellen, der beiden phasischen Schmerzschwellen  $PT_{lim}$  und  $PT_{adj}$  (vgl. 4.3.1), der tonischen Schmerzschwelle  $PT_{ton}$  und für die Duale Sensibilisierungsprozedur DSM (vgl. 4.3.2) wurde der PATH-Tester MPI 100 (Firma Phywe, 1988, in Zusammenarbeit mit dem MPI für Psychiatrie, München) verwendet. Es handelt sich dabei um ein Gerät zur thermischen Stimulation, das ursprünglich zur Funktionsdiagnostik von A $\delta$ - und C-Fasern (kleine Nervenfasern) entwickelt wurde. Der PATH-Tester ermöglicht eine Temperaturereizung zwischen 12°C und 52°C mit einer relativen Genauigkeit von 0.05°C sowie die Durchführung standardisierter und selbst entwickelter psychophysikalischer Prozeduren. Die Rate der Temperaturveränderung betrug 0.7°C/s. Aus Sicherheitsgründen war nur eine Temperatureinstellung zwischen 12 und 49°C möglich.

Die Stimulation erfolgte über eine Kontaktthermode mit einer Auflagefläche von 1,6 x 3,6 cm. Diese war in eine Styropor-Halbkugel eingelassen, um eine bequeme Auflage der Handfläche zu ermöglichen. Der Auflagedruck der Thermode wurde durch eine Federung sowie eine Kompensationseinrichtung für das Eigengewicht des Thermodenkopfes bei ca. 0.4 N/cm<sup>2</sup> konstant gehalten. Der Thermodenkopf war über einen Schlauch mit dem hinter dem Probanden befindlichen Steuerrechner verbunden. Für die Erhebung der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen wurde die Software *Thermo V2.0*, Firma Phywe 1988, eingesetzt.

Für die Kontinuierliche Größenschätzung (*Continuous Magnitude Estimation*, CME, vgl. 4.3.3) nach Kleinböhl et al. (2002) sowie die Schwellenprozedur  $PT_{adj}(CME)$  (vgl. 4.3.1) wurde ein MR-kompatibles Kontaktthermodensystem verwendet (TSA2001, Medoc Inc., Israel). Das Gerät ermöglicht eine Temperatureinstellung zwischen 0°C und 50°C bei einer relativen Genauigkeit der Stimulustemperatur von 0.3°C. Auch diese Thermode war in eine Styroporhalbkugel eingelassen, die eine bequeme Auflage der Handfläche ermöglichte, jedoch ohne Druckausgleich. Die Auflagefläche betrug 3 x 3 cm, die Temperaturänderungsrate 0.7°C/s. Über einen Computer mit zwei Prozessoren konnten sowohl die für die beiden Untersuchungen relevanten

#### 4. Allgemeine Methodik

---

Computerskalen (vgl. 4.2.2) als auch die Reizprozeduren (vgl. 4.3.1 und 4.3.3) gesteuert werden. Die Reizprozeduren wurden mit dem Programm *COVAS 2.1A* (MEDOC Inc.) durchgeführt.

##### 4.2.2 Probandenreaktionen

###### a) PATH-Tester MPI 100

Die Probandenreaktionen erfolgten über eine kleine Tastatur mit drei Reaktionstasten. Die mittlere Taste diente zur Bestätigung der Antworten, während die linke Taste (rot) und die rechte (blau) Taste je nach Aufgabenstellung zur Verminderung bzw. Erhöhung der Temperatur oder zum Abwärts- bzw. Aufwärtsregeln der Skalen gedacht waren. Drücken der roten Taste bewirkte dabei eine Temperaturerhöhung bzw. Aufwärtsregelung der Skala, Drücken der blauen Taste bewirkte eine Temperaturverminderung bzw. eine Abwärtsregelung der Skala. Über den Tasten waren Leuchtfelder eingefügt, die signalisierten, welche Taste gerade bedient werden konnte. Zwei weitere Leuchtfelder zeigten die Dauer des Merkindervalls der Dualen Sensibilisierungsprozedur (vgl. 4.3.2) an.

###### b) Selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle $PT_{adj}(CME)$

Für die Temperatureinstellungen der Schwellenprozedur  $PT_{adj}(CME)$  (vgl. 4.3.1) erhielten die Probanden eine Tastatur mit zwei Drucktasten. Drücken der roten Taste erhöhte die Temperatur, Drücken der blauen Taste verminderte sie. Die Temperaturänderungsrate betrug  $1.0^{\circ}\text{C/s}$ .

###### c) Visuelle Analogskala für die Kontinuierliche Größenschätzung

Als Manipulandum für diese visuelle Analogskala (VAS) diente eine modifizierte Maus, die für den Einsatz innerhalb eines Magnetresonanztomographen (MRT) geeignet war. An ihrer Oberseite befanden sich drei rote Tasten; mit der linken wurde der weiße Balken hoch-, mit der rechten heruntergeregt (vgl. 4.2.3). Die mittlere Taste war für diese Untersuchung nicht von Bedeutung. Eine Bewegung des Balkens von der minimalen bis zur maximalen Skaleneinstellung durch Betätigung der linken Taste dauerte 12 Sekunden.

##### 4.2.3 Psychophysikalische Skalierung

Während der psychophysikalischen Messungen befand sich vor dem Probanden ein Bildschirm (12 Zoll), auf dem die Skalen erschienen.

a) Skala  $\Delta S$ : Wahrgenommene Temperaturveränderung

Die Einschätzung der Temperaturänderung ( $\Delta S$ ,  $S = \text{Sensation}$ ) durch den Probanden erfolgte bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur (vgl. 4.3.2) über eine senkrecht stehende graphische Ratingskala. Sie wurde durch den Nullpunkt in der Mitte geteilt, wobei der obere Teil den positiven Bereich (wärmer geworden) und der untere Teil den negativen Bereich (kälter geworden) darstellte. Die Skala umfasste einen Bereich von  $-1.5$  bis  $+1.5^\circ\text{C}$  und war in Abschnitte von je  $0.25^\circ\text{C}$  unterteilt. Beim Nullpunkt,  $\pm 0.5^\circ\text{C}$  und  $\pm 1^\circ\text{C}$  wurden verbale Anker vorgegeben. Die Probanden konnten durch die Einstellung eines weißen Balkens in der Mitte der Skala ihre Einschätzung über die Temperaturveränderung abgeben, wobei Betätigung der roten Taste der Tastatur eine wahrgenommene Erwärmung und Betätigung der blauen Taste eine wahrgenommene Abkühlung anzeigte (vgl. 4.2.2).

Im Zusammenhang mit der Erhebung der Schmerzschwelle  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$  (vgl. 4.3.1) wurde eine vergleichbare  $\Delta S$ -Skala ( $\Delta S(\text{CME})$ ) verwendet, die allerdings nicht durch den Probanden verstellbar war. Sie war im positiven Bereich rot und im negativen Bereich blau gefärbt und diente dem Probanden als Orientierung für die Einschätzung der wahrgenommenen Temperaturveränderung bei der Erhebung der Schmerzschwelle  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$  (vgl. Abb. 6).

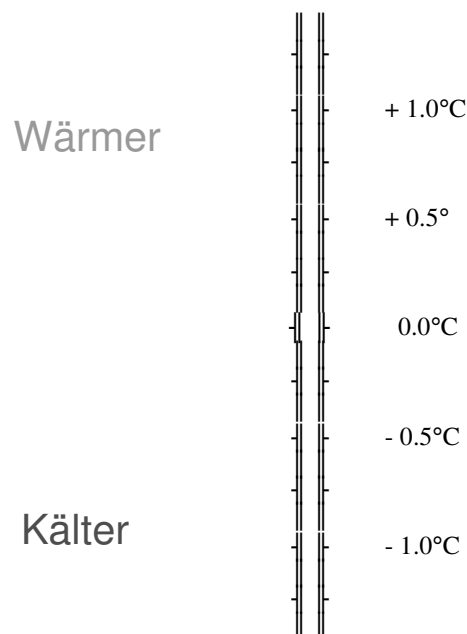


Abb. 6: Graphische Ratingskala zur geschätzten Temperaturveränderung  $\Delta S(\text{CME})$ . Die obere Hälfte wurde in rot, die unter Hälfte in blau dargestellt.

#### 4. Allgemeine Methodik

---

##### b) Skalen AME und CME: Absolute Intensitätseinschätzungen

Zur Erfassung der subjektiven Schmerzhaftigkeit der Reize in der Dualen Sensibilisierungsprozedur (vgl. 4.3.2) wurde eine zweite visuelle Analogskala zur absoluten Intensitätseinschätzung des Reizes (AME, *Absolute Magnitude Estimation*) dargeboten (Abb. 7). Der Nullpunkt der Skala am unteren Ende war als „kein Schmerz“, der Skalenwert 100 am oberen Ende als „sehr starker Schmerz“ gekennzeichnet. Die übliche Bezeichnung „stärkster vorstellbarer Schmerz“ führte in vorangegangenen Untersuchungen zu einer starken Stauchung der Skala, d. h. die meisten Probanden nutzten maximal zwei Drittel der möglichen Spannweite aus; aus diesem Grund wurde die Bezeichnung geändert. Ein weiterer verbaler Anker („gerade eben schmerzhaft“) wurde bei einer Einstellung von 40% des Maximalwertes vorgegeben. 40% des Skalenbereiches beschrieben also subjektive Empfindungen im nicht schmerzhaften Bereich, 60% Empfindungen im schmerzhaften Bereich. Diese Aufteilung trägt dem Umstand Rechnung, dass die Wahrnehmung von Reizintensitäten bei zunehmender Intensität nicht linear ist; nach dem Weber-Gesetz ist das Verhältnis zwischen Reizintensität und wahrgenommenem Unterschied konstant (Weber-Gesetz:  $\Delta S/S = k$ , wobei  $\Delta S$  = wahrgenommener Stimulusunterschied,  $S$  = absolute Stimulusintensität,  $k$  = Konstante; Weber, 1834). Die Skala ermöglichte eine maximale Einstellung von 110. Die Einschätzung des Probanden wurde wiederum durch einen weißen Balken angezeigt.



Abb 7: Visuelle Analogskala zur absoluten Intensitätseinschätzung (AME: *Absolute Magnitude Estimation*)

Die Skala für die kontinuierliche Einschätzung der Schmerzhaftigkeit (CME, *Continuous Magnitude Estimation*), die für die Prozedur CME (vgl. 4.3.3) verwendet wurde, war mit der Skala AME identisch. Ergänzt wurde sie durch ein grünes Quadrat auf der rechten Seite (1.5 x 1.5 cm), das erschien, wenn der tonische Reiz sein Plateau erreicht hatte und der Proband mit der Einstellung beginnen sollte.

Für die Untersuchungen mit Magnetresonanztomographie war ein Aufbau notwendig, der eine Projektion der Skala CME über einen Videoprojektor auf eine vor dem Tomographen hängende Leinwand verwendete. An der Kopfspule war ein Spiegel angebracht, der den Probanden den Blick aus der MRT-Röhre und auf die Leinwand ermöglichte (Entwicklung des Aufbaus: Amann et al., 2003).

### **4.3 Psychophysikalische Basisprozeduren**

#### **4.3.1 Quantitative Sensorische Testung**

- a) Thermische Detektionsschwellen (WT, CT) und phasische Schmerzschwelle nach Grenzverfahren ( $PT_{lim}$ )

Die thermischen Detektionsschwellen (Wahrnehmungsschwellen für Warm- und Kältereize, WT: Wärmeschwelle, *Warmth Threshold*; CT: Kälteschwelle, *Cold Threshold*) wurden mit dem PATH-Tester-Standardverfahren „Thermästhesie 1“ ermittelt. Ein vergleichbares Verfahren wurde für die Bestimmung der phasischen Schmerzschwelle nach dem Grenzverfahren ( $PT_{lim}$ ) verwendet („Schmerz 1“). Beide Prozeduren wurden über die Steuersoftware „Thermo V2.0“, Firma Phywe 1988, kontrolliert. Es handelt sich bei beiden Verfahren um Grenzverfahren (*method of limits*) in kontinuierlichen auf- bzw. absteigenden Durchgängen (vgl. 2.3.1).

Die Ausgangstemperatur für die Prozedur „Thermästhesie 1“ betrug 32°C, die Temperaturänderungsrate 0.7°C/s. Nach der Präsentation von zwei Übungsreizen (einer Erwärmung, einer Abkühlung) wurden insgesamt 14 Reize vorgegeben, wobei sich die Thermode bei den ersten sieben Reizen kontinuierlich erwärmte und bei den nachfolgenden sieben abkühlte. Der Proband war über die Richtung der Temperaturveränderung informiert und sollte durch einen Tastendruck zu erkennen geben, wann er die Temperaturveränderung wahrnahm. Ein tiefer Signalton kündigte den Beginn jedes Durchgangs an, während auf die Probandenreaktion ein

#### 4. Allgemeine Methodik

---

hoher Signalton folgte. Der Abstand zwischen tiefem Signalton und Reizbeginn wurde variiert, um auszuschließen, dass der Proband den Reiz antizipierte und daher schneller reagieren konnte. Als Wärmeschwelle wurde der Mittelwert der sieben Wärmereize definiert; analog wurde für die Kälteschwelle verfahren.

Für die Prozedur „Schmerz 1“ wurden nach einem Probedurchgang acht phasische Schmerzreize vorgegeben (vgl. 2.3.1). Die Ausgangstemperatur jedes Durchgangs betrug 40°C, was normalerweise eine Warm-, aber keine Schmerzempfindung auslöst (vgl. 2.1.1). Wie bei Erhebung der Thermästhesieschwellen wurde ein tiefer Signalton als Hinweisreiz für den kontinuierlichen Temperaturanstieg und ein höherer Signalton als Bestätigung der Probandenreaktion vorgegeben. Die Rate der Temperaturänderung betrug wiederum 0.7°C/s, wobei der Proband die Antworttaste drücken sollte, sobald er die Temperatur als „gerade eben schmerzhaft“ empfand. Die ersten drei Reize sollten zur Gewöhnung dienen; der Mittelwert aus den folgenden fünf Schwellenangaben wurde als „phasische Schmerzschwelle“ ( $PT_{lim}$ ) verwendet.

Die Standardinstruktionen für beide Verfahren finden sich im Anhang B.

##### b) Selbst eingestellte phasische und tonische Schmerzschwellen ( $PT_{adj}$ , $PT_{ton}$ , $PT_{adj}(CME)$ )

Die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) und die tonische Schmerzschwelle ( $PT_{ton}$ ) wurden mit einer Herstellungsmethode (*method of adjustment*) bestimmt (vgl. 2.3.1). Das Verfahren war in die Duale Sensibilisierungsprozedur (vgl. 4.3.2) eingebunden, da der Ablauf beider Verfahren nahezu identisch ist (vgl. Abb. 8).

Zur Ermittlung der selbst eingestellten Schmerzschwelle wurde der Proband gebeten, mit Hilfe der Tastatur von einer Ausgangstemperatur von 40°C aus eine Temperatur an der Thermode herzustellen, die als „gerade eben schmerzhaft“ empfunden wurde ( $T_1$ ). Ein Druck auf die Antworttaste bestätigte die Einstellung. Der Proband erhielt 5s Zeit, um sich die gewählte Temperatur einzuprägen („Merkintervall“), die dann für 30s konstant gehalten wurde. Anschließend wurde der Proband angewiesen, auf zwei Arten die subjektiv wahrgenommene Veränderung der Temperatur im Verlauf der tonischen Reizung einzuschätzen. Zum einen sollte der empfundene Temperaturunterschied mit Hilfe der Temperaturskala angegeben ( $\Delta S$ -Reaktion,  $S = Sensation$ , Abb. 6, leicht variiert) und zum anderen die Temperatur der Thermode wieder auf den erinnerten „ursprünglichen“ Wert eingestellt werden ( $\Delta T$ -Reaktion,  $T = Temperature$ ). Durch diese doppelte Reaktionsmessung konnten zwei unterschiedliche Aspekte der

Schmerzwahrnehmung untersucht werden. Während das subjektive Reaktionsmaß  $\Delta S$  ein bewusstes, sprachgebundenes Wahrnehmungsurteil erfordert, wird durch das behaviorale, nonverbale Reaktionsmaß  $\Delta T$  in einem verdeckten Verfahren gewonnen. Es wird davon ausgegangen, dass dem bewussten Urteil komplexere kognitive und affektive zerebrale Prozesse zugrunde liegen als der behavioralen Reaktion. In diesem Sinne kann  $\Delta S$  auch als explizites,  $\Delta T$  als implizites Sensibilisierungsmaß betrachtet werden (vgl. 2.3.3). Nach diesen beiden Aktionen wurde die Temperatur wieder auf 40°C reduziert. Abschließend wurde um eine subjektive Einschätzung der Schmerzhaftigkeit gebeten (AME, *absolute Magnitude Estimation*, Abb. 7) (vgl. 4.2.3).

Zwischen zwei Durchgängen lag jeweils eine Pause von 20s. Zwei Durchgänge dienten zur Probe und Gewöhnung; die im dritten Durchgang eingestellte Schwelle wurde als selbst eingestellte Schmerzschwelle ( $PT_{adj}$ ) gewählt. Als Wert für die tonische Schmerzschwelle ( $PT_{ton}$ ) wurde die neu eingestellte Schwelle (T2) nach der tonischen Reizung gewählt ( $PT_{ton} = PT_{adj} - \Delta T$ ).

Die Skalen  $\Delta S$  und AME wurden dem Probanden zu Beginn der Prozedur gezeigt. Zudem wurde eine Ankerprozedur zur Vorführung des Reaktionsspielraums und zur Verankerung der Skalenpunkte durchgeführt. Die Probanden sollten dazu eine gerade eben schmerzhaftes Thermodentemperatur einstellen; ausgehend von dieser Schwelle wurde erst eine Erwärmung, dann eine Abkühlung der Temperatur um 1°C demonstriert. Gleichzeitig konnten die Probanden auf der Skala  $\Delta S$  die Veränderung der Temperatur beobachten.

Die Instruktion findet sich in Anhang B.

Die als Grundlage für die CME verwendete Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  wurde ebenfalls mit einem Herstellungsverfahren ermittelt (*method of adjustment*). In vier Durchgängen wurde die vom Probanden eingestellte „gerade eben schmerzhaftes“ Temperatur 35s konstant gehalten. Im Anschluss wurde der Proband gebeten, die subjektive Temperaturänderung über diesen Zeitraum hinweg einzuschätzen (Ermittlung von  $\Delta S$ ). Die unter 4.2.3 beschriebene Skala  $\Delta S(CME)$  (vgl. Abb. 6) diente dabei als Anhaltspunkt. Als  $PT_{adj}(CME)$  wurde die mittlere Temperatur der Durchgänge 2-4 gewählt. Die Erhebung von  $\Delta T$  und der tonischen Schmerzschwelle entfiel.

Die Instruktion findet sich in Anhang C.

#### **4.3.2 Duale Sensibilisierungsprozedur (DSM, *Dual Sensitization Method*)**

Die Methode der Dualen Sensibilisierung, die hier verwendet wurde, entsprach in Apparatur und Prozedur dem von Kleinböhl et al. (1996) entwickelten Verfahren (vgl. 2.3.3). Die Schmerzreize

#### 4. Allgemeine Methodik

wurden auf den Daumenballen der nicht-dominanten Hand appliziert. Die Duale Sensibilisierungsprozedur wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen auch zu diagnostischen Zwecken eingesetzt.

Die Duale Sensibilisierungsprozedur entsprach im Ablauf genau der Bestimmung der tonischen und adjustierten Schmerzschwellen, abgesehen von der Tatsache, dass der Proband die Reiztemperatur nicht mehr selbst einstellte. Ausgehend von der Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  wurden 9 tonische Festreize definiert, von denen drei unter und fünf über der Schwelle lagen. Ein Reiz (Festreiz 4) lag genau bei der Schwellentemperatur. Festreiz 1 lag  $1^{\circ}\text{C}$  unter der Schmerzschwelle  $PT_{adj}$ ; die anderen Festreize folgten jeweils im Abstand von  $0.33^{\circ}\text{C}$ . Festreiz 9 lag  $1.67^{\circ}\text{C}$  über dieser Schwelle. Durch dieses Vorgehen wird ein schwelennaher Bereich von  $2.67^{\circ}\text{C}$  durch die Festreize abgedeckt. Die Festreize wurden in einer pseudo-zufälligen Reihenfolge vorgegeben, die sowohl zu große als auch zu kleine Unterschiede zwischen aufeinander folgenden Reizen vermied (Reihenfolge der neun Reizstufen: 4 1 6 2 7 5 9 3 8). Für jeden Reiz wurden Ausgangstemperatur ( $T_1$ ), neu eingestellte Temperatur ( $T_2$ ),  $\Delta S$ ,  $\Delta T$  (s.u.) und die absolute Größenschätzung AME erhoben (vgl. Abb. 7).

Für die Duale Sensibilisierungsprozedur erhält man die Sensibilisierungskennwerte  $\Delta S$  und  $\Delta T$  (vgl. 4.3.1). Das explizite Empfindensmaß  $\Delta S$  bezeichnet die subjektive Temperaturveränderung während der tonischen Reizung (in  $^{\circ}\text{C}$ ), während das implizite Verhaltensmaß  $\Delta T$  als Differenz zwischen der vom Probanden neu eingestellten Temperatur  $T_2$  und der tonischen Reiztemperatur  $T_1$  definiert ist ( $\Delta T = T_2 - T_1$ ). Für jeden Festreiz erhält man somit je einen Wert für  $\Delta S$  und  $\Delta T$ . Positive  $\Delta S$ -Werte weisen auf Sensibilisierung, negative Werte auf Adaptation hin. Mit den  $\Delta T$ -Werten verhält es sich genau umgekehrt. Die Instruktion ist in Anhang B nachzulesen.

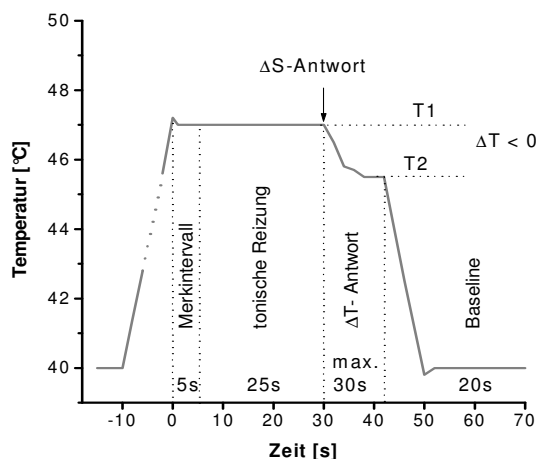


Abb. 8: Duale Sensibilisierungsprozedur (DSM: *Dual Sensitization Method*).



### 4.3.3 Kontinuierliche Größenschätzung (CME, *Continuous Magnitude Estimation*)

Die kontinuierliche Größenschätzung (Kleinböhl et al., 2002) wurde für ein fMRT-Blockdesign konzipiert. In 16 Durchgängen wurde der Verlauf der subjektiven Intensitätswahrnehmung von 4 Reizstufen, die anhand der Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  festgelegt wurden (1.  $-1^{\circ}C$ , 2.  $-0.7^{\circ}C$ , 3.  $+0.7^{\circ}C$ , 4.  $+1.3^{\circ}C$ ), erhoben (Abb. 9). Diese Reizstufen entsprachen in ihrer Definition relativ zur Schmerzschwelle den Festreizen 1, 2, 6 und 8 der Dualen Sensibilisierungsprozedur (vgl. 4.2.3). Die Vorgabe der Reizstufen erfolgte dabei nach einer pseudorandomisierten Reihenfolge (1-3-2-4). Die Reizdauer betrug jeweils 35s, die Dauer der gesamten Prozedur 20min 24s.

Auf einem vor dem Probanden befindlichen Computermonitor wurde während der Messung die Skala CME (vgl. 4.2.3) dargeboten. Während der gesamten Dauer jedes Reizes war neben der Skala ein grünes Quadrat sichtbar, das dem Probanden als Hinweisreiz diente. Der Instruktion zufolge sollte, solange dieses Quadrat zu sehen war, die aktuelle Reiz- bzw. Schmerzintensität kontinuierlich eingestellt werden. Auf diese Weise wurde ein Zeitverlauf der subjektiven Schmerzintensität über eine halbe Minute hinweg erfasst (*CME, Continuous Magnitude Estimation*). Die Instruktion für die Kontinuierliche Größenschätzung ist im Anhang C nachzulesen.

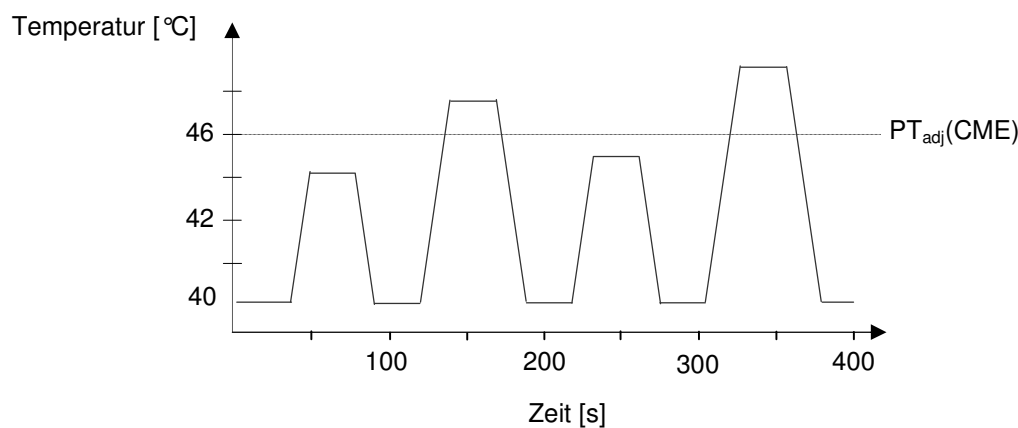


Abb. 9: Temperaturverlauf während der Kontinuierlichen Größenschätzung (*CME, Continuous Magnitude Estimation*). Diese Abfolge wurde viermal wiederholt.

Bei der Kontinuierlichen Größenschätzung erhält man für jeden Reiz einen kontinuierlichen Verlauf des expliziten Empfindungsmaßes CME, der den Verlauf der subjektiven Intensitätsempfindung des Probanden wiedergibt. Als Sensibilisierungsmaß wurde hier für jede Reizstufe die Differenz zwischen der Empfindung zum Ende eines Reizes (CME2) und der

#### 4. Allgemeine Methodik

---

Empfindung zu Beginn des Reizes (CME1) gebildet ( $CME = CME2 - CME1$ ). Die Parametrisierung wurde nach den Erfordernissen der fMRT-Untersuchung in Studie II vorgenommen. Verwendet wurde die Software *Matlab 6.0*. Die Zeitreihe der CME-Einstellung wurde mit einer Frequenz von 10 Hz erfasst. Die Werte wurden über Intervalle von 4.5 Sekunden Dauer gemittelt, was der Repetitionszeit TR bei der funktionellen Magnetresonanztomographie entsprach. Hierdurch wurden für jeden Probanden entsprechend der Anzahl der Einzelbilder in der fMRT-Messung 272 Einzelwerte errechnet (vgl. 4.3.4b). Da insgesamt 16 Reize in gleichmäßigen Abständen vorgegeben wurden, kann die gesamte Prozedur in 16 gleichlange Abschnitte von jeweils 76. 5s ( $272 / 16 * 4,5$ ) unterteilt werden. Für jeden dieser Abschnitte liegen 17 ( $272 / 16$ ) CME-Werte vor. Ein Reiz begann jeweils nach 16s, d.h. zeitgleich zur Erhebung des vierten Wertes, und endete 35s später, d.h. nach 41s, kurz nach der Erhebung des neunten Wertes. Zur Berechnung von  $\Delta CME$  wurde für CME1 jeweils der fünfte Wert (nach 22.5s), für CME2 der neunte Wert (nach 40.5s) jedes einzelnen Abschnitts gewählt.

Über die vier Reize einer Reizstufe wurde gemittelt, so dass pro Reizstufe ein  $\Delta CME$ -Wert erhalten wurde. Wie bei  $\Delta S$  erhält man bei Sensibilisierung positive, bei Adaptation negative  $\Delta CME$ -Werte. Ebenso wie  $\Delta S$  ist auch  $\Delta CME$  ein subjektives Sensibilisierungsmaß. Als absolute Intensitätsschätzung CME wurde, analog zu der Skala AME (vgl. 4.2.3 und 4.3.2), die wahrgenommene Reizintensität am Ende der tonischen Reizung gewählt (CME2)

Das Maß  $\Delta CME$  kann mit dem Maß  $\Delta S$  aus der DSM verglichen werden. Dies gilt allerdings nur für die Festreize 1, 2, 6 und 8 aus DSM, die den vier Reizstufen aus CME entsprechen.

##### 4.3.4 Untersuchungsablauf

###### a) Untersuchungsablauf der psychophysikalischen Untersuchungen (Studie I)

Die psychophysikalischen Untersuchungen für Studie I fanden in den Räumlichkeiten des Labors für Klinische Psychophysiologie, Otto-Selz-Institut, Universität Mannheim, statt. Nach einem Vorgespräch, in dem die Probanden über die Studie und ihren genauen Verlauf aufgeklärt wurden und eine Einverständniserklärung (*informed consent*) unterzeichneten (vgl. 4.1), wurde der experimentelle Aufbau vorgeführt und erklärt. Während der gesamten Messzeit saß die Versuchsleiterin an einem von zwei Steuerrechnern seitlich vom Probanden, so dass Blickkontakt und Rückfragen jederzeit möglich waren.

Der Termin begann mit einer Erhebung der thermischen Detektionsschwellen und der phasischen Schmerzschwelle  $PT_{lim}$ . Anschließend wurden die beiden Skalen  $\Delta S$  und AME wie unter 4.3.1

beschreiben vorgeführt. Es folgten die Erhebung der Schwellen  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  und darauf ohne Unterbrechung die Duale Sensibilisierungsprozedur.

Nach einer kurzen Pause, die durch den Wechsel zwischen den Reizgeräten PATH-Tester MPI 100 und TSA 2001 bedingt war, wurde die Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  erhoben. Die auf dieser Schwelle beruhenden Reizintensitäten der CME mussten in das Programm COVAS eingegeben werden. Nachdem die Probanden Gelegenheit bekommen hatten, sich mit der Skala CME und der dazu gehörigen Maus vertraut zu machen, wurde der Termin mit der Prozedur CME abgeschlossen.

Zwischen den einzelnen Messungen lagen jeweils ein paar Minuten Pause. Die Probanden wurden über jeden Schritt informiert, wobei allerdings keine Details verraten wurden, die das Ergebnis hätten beeinflussen können. Der Protokollbogen für die Untersuchung findet sich in Anhang D.

##### b) Untersuchungsablauf für die funktionelle MRT

Die fMRT-Untersuchungen für Studie II fanden am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg statt. Vor Beginn der fMRT-Untersuchungen erhielt jeder Proband eine umfassende ärztliche Aufklärung über Funktionsweise und Risiken des fMRT durch Ärzte des DKFZ. In diesem Zusammenhang wurden auch fMRT-spezifische Ausschlusskriterien (insbesondere Metallteile im Körper und Schwangerschaft) nochmals abgefragt. Die Untersuchungen selbst wurden von einem Physiker und zwei Psychologinnen begleitet. Die Probanden erhielten Gelegenheit für Rückfragen und eine ausführliche Instruktion.

Die Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  wurde außerhalb des Tomographen, aber im MRT-Raum erhoben. Eine der Versuchsleiterinnen bediente dabei im Steuerraum den Steuerrechner und kommunizierte über den Lautsprecher mit dem Probanden, während die zweite Versuchsleiterin im MRT-Raum die Angaben des Probanden aufzeichnete und für Rückfragen zur Verfügung stand. Bevor der Proband im Tomographen positioniert wurde, wurde ihm/ihr nochmals die Gelegenheit gegeben, sich alles genau anzusehen und Fragen zu stellen. Zudem wurde sichergestellt, dass der Proband möglichst bequem lag und über die Spiegelvorrichtung die Skala CME sehen konnte (vgl. 4.2.4). Ein Problem ergab sich bei Brillenträgern, da uns keine für die MRT geeignete Brillenvorrichtung zur Verfügung stand. Fast alle Probanden konnten die Skala, nachdem sie einmal erklärt worden war, jedoch auch ohne Brille ausreichend erkennen. Nur ein

#### 4. Allgemeine Methodik

---

Proband gab an, sie gar nicht lesen zu können. Seine Daten wurden in die vorliegende Studie nicht eingeschlossen.

Die Probanden wurden in einer zylinderförmigen polarisierten Kopfspule eines für klinische Zwecke geeigneten 1,5 Tesla-Ganzkörpertomographen (Magnetom VISION, Siemens, Deutschland) untersucht. Für die Untersuchungen im Tomographen wurde die Thermode in der Styroporkugel mit Klebeband an der Hand fixiert, um ein Abrutschen zu verhindern. Um unangenehmen Kontakt mit dem Klebeband zu vermeiden und einen Einfluss des kühlen Luftzuges im Tomographen auszuschliessen, trugen die Probanden bei dieser Prozedur einen Arbeitshandschuh. Dieser hatte im Bereich des Daumenballens ein rechteckiges Loch, um eine Auflage der Thermode zu ermöglichen.

Steuerrechner und Reizgerät befanden sich im Steuerraum, von wo aus der Versuch geleitet wurde. Die Versuchsleiter konnten über Kopfhörer, die der Proband während der Untersuchung trug, zwischen den Messungen mit diesem kommunizieren. Zudem bekamen die Probanden einen Gummiball, der auf Druck ein akustisches Signal erzeugte. Hiermit konnte auch während einer Messung angezeigt werden, wenn es Probleme gab oder der Proband einen Abbruch der Messung wünschte. In diesen Fällen wurde die laufende Messung sofort unterbrochen.

Vor der funktionellen MRT-Messung wurden zwei volumetrische Messungen durchgeführt; Eine fünfminütige T2-gewichtete FLAIR-Sequenz (*Fluid Light Attenuation Inversion Recovery*) diente als Grundlage für einen routinemäßig angefertigten ärztlichen Befund. Eine T1-gewichtete MPRage-Sequenz (*Magnetization Prepared RAPid Gradient Echo*) diente der Kontrolle anatomischer Auffälligkeiten. Diese zweite Messung dauerte acht Minuten und umfasste je nach Größe des Kopfes ca. 110 Schichten.

Vor Beginn der darauf folgenden CME und der parallel durchgeführten funktionellen Messung wurde die Instruktion in Kürze wiederholt. Parallel zu der Prozedur CME wurden T2\*-gewichtete funktionelle EPI-Sequenzen (*Echo Planar Imaging*) arealspezifischer Aktivierung und ihres zeitlichen Ausbreitungsmusters (erstes Drittel/letztes Drittel des Reizes) erhoben. Gemessen wurden pro Einzelbild 24 Schichten von 4mm ohne Abstand (*gap*) mit einem Flipwinkel von 90°. Das erfasste *Field of View* (FOV) betrug 240 x 240mm bei einer Bildauflösung von 128x128. Die Schichten wurden absteigend *interleaved* gemessen (d.h. bei der Erfassung des Volumens wird in einem ersten Durchgang nur jede zweite Schicht, in einem zweiten Durchgang alle restlichen erfasst), um Artefakte zu vermeiden. Der Abstand zwischen zwei Einzelbildern (TR, *Repetition Time*) betrug 4.5s; insgesamt wurden 272 Bilder aufgenommen. Diese dritte Messung dauerte

20min, 24s. Der zeitliche Ablauf der Prozedur wurde durch Synchronisationssignale des MRT (Osc0) und durch einen Impulszähler (Eigenentwicklung) gesteuert. Im Labor wurden die Synchronisationssignale ersatzweise von einem Funktionsgenerator erzeugt. Durch dieses Vorgehen konnte gewährleistet werden, dass der zeitliche Abstand zwischen zwei Reizen zuverlässig 76.5s betrug (vgl. 4.3.3). Der Protokollbogen für die funktionelle Magnetresonanztomographie findet sich ebenfalls in Anhang F.

### ***4.4 Standardisierte Fragebögen***

Der Chronic Pain Grade (CPG, von Korff, 1992), die Allgemeine Depressionsskala (ADS, Hautzinger & Bailer, 1993) und die Trait-Version des State-Trait-Angstinventars (STAI-T, Spielberger, 1970) wurden im Rahmen der Erhebungen für Studie I als Interview erhoben. Der Fear-Avoidance-Beliefs-Questionnaire (FABQ, Waddell et al., 1993) dagegen wurde im Rahmen einer umfassenderen psychometrischen Testbatterie nach dem Termin für Studie I postalisch erhoben. Ein Teil dieser von den Probanden selbstständig ausgefüllten Fragebögen war durch fehlerhafte Bearbeitung nicht auswertbar.

#### **4.4.1 Chronic Pain Grade (CPG, von Korff 1992)**

Durch den Chronic Pain Grade (CPG, von Korff, 1992) wird die Schwere einer Schmerzerkrankung als Kombination aus Intensität der Schmerzen und Beeinträchtigung durch den Schmerz erfasst. Auf der Grundlage von sieben Items erfolgt die Einteilung in vier Chronifizierungsgrade, von denen Grad I durch niedrige Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung, Grad IV durch hohe Beeinträchtigung und schwere Einschränkung durch den Schmerz gekennzeichnet ist. Die Autoren berichten eine gute Reliabilität und Validität des CPG; allerdings liegen keine Normen vor.

#### **4.4.2 Allgemeine Depressionsskala (ADS, Hautzinger & Bailer 1993)**

Depressive Tendenzen wurden mit Hilfe der Allgemeinen Depressionsskala (ADS, Hautzinger & Bailer, 1993) erfasst, die als Screeninginstrument für depressive Auffälligkeiten geeignet ist. In 20 Items werden Merkmale depressiver oder dysthymen Episoden erfragt. Interne Konsistenz und *Split-Half*-Reliabilität werden als hoch angegeben. Hochsignifikante Korrelationen mit anderen Depressivitätsskalen (z.B. dem Beck Depression Inventory, BDI, Beck, Ward & Mendelson, 1961) lassen auf eine hohe Validität der ADS schließen.

## 4. Allgemeine Methodik

---

### 4.4.3 State-Trait-Angstinventar: Trait-Angst (STAI-T, Spielberger et al. 1970)

Zur Erfassung von Angst wurde das State-Trait-Angst-Inventar (STAI; Spielberger et al., 1970; deutsche Bearbeitung Laux et al., 1981) verwendet. Es unterscheidet zwischen Angst als momentanem Zustand (State-Angst) und Angstneigung als relativ stabiler Persönlichkeitseigenschaft (Trait-Angst, „Ängstlichkeit“). Das komplette Inventar besteht aus zwei Selbstbeurteilungsskalen; jeweils 20 Items erfassen State-Angst bzw. Trait-Angst. Die Autoren geben für die Trait-Skala eine gute bis sehr gute Reliabilität an, die Retest-Reliabilität der State-Skala liegt erwartungsgemäß niedriger. Die interne Konsistenz ist zufriedenstellend. Für beide Skalen wird eine gute Kriteriumsvalidität genannt. In der vorgestellten Studie wurde nur die Trait-Skala verwendet.

### 4.4.4 Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ, Waddell et al. 1993)

Der Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ, Waddell et al., 1993, deutsche Bearbeitung Pfingsten et al., 1997) erlaubt die Erfassung einer Tendenz zu Furcht-Vermeidungs-Reaktionen bei Schmerzpatienten. Der Fragebogen besteht aus 16 Items und ist spezifisch für Patienten mit chronischen Schmerzen konstruiert. Reliabilität und Validität werden von den Autoren als gut angegeben.

## 4.5 Ablauf der Studien I und II: Zusammenfassung

### a) Studie I

Art der Erhebung: Psychophysikalische Untersuchungen

Dauer: ca. 90 min

Prozeduren:

- Thermische Detektionsschwellen: Wärmeschwelle WT; Kälteschwelle CT
- Hitzeschmerzschwellen: Selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}$ ; selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$ ; tonische Schmerzschwelle  $PT_{ton}$ ; phasische Schmerzschwelle nach Grenzmethode  $PT_{lim}$
- Sensibilisierungsprozeduren: Duale Sensibilisierungsprozedur DSM; Kontinuierliche Größenschätzung CME

- Standardisierte Fragebögen: Chronic Pain Grade (CPG, von Korff 1992); Allgemeine Depressionsskala (ADS, Hautzinger & Bailer 1993); State-Trait-Angstinventar, Trait-Version (STAI-T, Spielberger et al. 1970).

Örtlichkeit: Universität Mannheim, Otto-Selz-Institut, Labor für Klinische Psychophysiologie (Schloss, EW 192)

Im Anschluss erfolgte eine postalische Erhebung einer psychometrischen Testbatterie, in deren Rahmen auch der hier relevante Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ, Waddell et al. 1993) erfasst wurde.

#### b) Studie II

Art der Erhebung: Psychophysikalische Untersuchungen, fMRT-Untersuchung

Dauer: ca. 2 Stunden, davon 45 Minuten im Tomographen;

Prozeduren: selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$ ; Kontinuierliche Größenschätzung CME; anatomische und funktionelle Magnetresonanztomographie

Örtlichkeit: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg; Tomograph: MRT1.

#### c) Kooperationen:

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde mit dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim, der Schmerzambulanz des Universitätsklinikum Mannheim und dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg kooperiert. Die Zusammenarbeit mit dem ZI Mannheim betraf die Rekrutierung der Probanden, während Mitarbeiter der Schmerzambulanz die Diagnosestellung der Patienten übernahmen. Am DKFZ Heidelberg fanden Erhebungen der Magnetresonanztomographie statt (s. o.).

## 4.6 Design und statistische Auswertung

### 4.6.1 Versuchsdesign und Variablen

Die vorliegende Dissertation ist in zwei Teilstudien unterteilt, die jeweils eigene Versuchspläne erfordern. Diese Pläne sind in den jeweiligen Kapiteln aufgeführt. Tabelle 3 zeigt einen Überblicksplan über das Konzept der Studien. Sämtliche verwendeten unabhängigen Variablen (UVs) sind in Tabelle 4 beschrieben. Tabelle 5 enthält eine Auflistung und Beschreibung sämtlicher abhängiger Variablen (AVs).

**Tab. 3: Übersicht über das Studienkonzept**

	<b>Studie I (Psychophysik)</b>	<b>Studie II (fMRT)</b>
	<i>Termin 1: thermische Detektions- und Schmerzschwellen, Sensibilisierungsprozeduren DSM, CME</i>	<i>Termin 2: Schmerzschwelle <math>PT_{adj}(CME)</math>, Sensibilisierungsprozedur CME, fMRT</i>
<b>FMS</b>	S1a <sup>1</sup>	S2a <sup>2</sup>
<b>URS</b>	S1b <sup>1</sup>	S2b <sup>2</sup>
<b>KG</b>	S1c <sup>1</sup>	S2c <sup>2</sup>

<sup>1</sup>n = 20; <sup>2</sup>n = 8; S1a: Stichprobe der Fibromyalgiepatienten, Studie I; S1b: Stichprobe der Patienten mit Rückenschmerzen, Studie I; S1c: Stichprobe der Kontrollgruppe, Studie I; S2a: Stichprobe der Fibromyalgiepatienten, Studie II; S2b: Stichprobe der Patienten mit Rückenschmerzen, Studie II; S2c: Stichprobe der Kontrollgruppe, Studie II. Die Stichproben der Studien I und II überlappen sich in allen drei Gruppen teilweise.

**Tab. 4: Übersicht der unabhängigen Variablen (UVs) in allen Teilstudien**

<b>Unabhängige Variable</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Stufen</b>	<b>Einheit</b>
<i>Nur in Studie I variiert</i>			
<b>Relative Reizintensität</b>	Reizstufe	1 – 9 <sup>1</sup>	°C
<b>Messverfahren (Sensibilisierung)</b>	Verfahren (Sens)	DSM, CME	-----
<i>In beiden Studien variiert</i>			
<b>Diagnosegruppe</b>	Gruppe	URS, FMS, KG	-----
<b>Schmerzhaftigkeit (Reizintensität oberhalb der subjektiven Schmerzschwelle)</b>	Schmerz	ja, nein	-----

<sup>1</sup> bei Prozedur CME nur 1,2,7 und 8



**Tab. 5: Übersicht der abhängigen Variablen (AVs) in allen Teilstudien**

Abhängige Variable	Bezeichnung	Bereich	Einheit	Stimuli (Anzahl)
<i>Nur in Studie I erhoben</i>				
<i>Thermische Sensibilität</i>				
<b>Wärmeschwelle</b>	WS	Nicht begrenzt	°C	7
<b>Kälteschwelle</b>	CS	Nicht begrenzt	°C	7
<i>Hitzeschmerzschwellen</i>				
<b>Phasische Schmerzschwelle</b>	PT <sub>lim</sub>	40 – 50	°C	5
<b>Selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle</b>	PT <sub>adj</sub>	40 – 50	°C	3
<b>Tonische Schmerzschwelle</b>	PT <sub>ton</sub>	40 – 50	°C	3
<i>Sensibilisierungsmaße</i>				
<b>Subjektive Wahrnehmungsveränderung bei tonischer Reizung</b>	ΔS	± 1.5	°C	9
<b>Verhaltensmaß der Wahrnehmungsänderung bei tonischer Reizung</b>	ΔT	Nicht begrenzt	°C	9
<i>Subjektive Schmerzintensität</i>				
<b>Absolute Intensitätseinschätzung tonischer Reize (VAS<sup>1</sup>)</b>	AME	0-110	-----	9
<i>Schmerzchronifizierung und psychologische Variablen</i>				
<b>Chronifizierungsdauer</b>	-----	Nicht begrenzt	Monate	-----
<b>Chronifizierungsgrad nach CPG</b>	-----	I- IV	-----	-----
<b>Depressivität (ADS): Summenwert</b>	ADS SUM	0 – 60	-----	-----
<b>Depressivität (ADS): Prozentrang</b>	ADS PR	0 – 100	-----	-----
<b>Ängstlichkeit (STAI-T): Summenwert</b>	STAI SUM	20 – 80	-----	-----
<b>Ängstlichkeit (STAI-T): Prozentrang</b>	STAI PR	0 – 100	-----	-----
<b>Furcht-Vermeidungs-Tendenz (FABQ)</b>	-----	0 – 96	-----	-----

**Tab. 5: Übersicht der abhängigen Variablen (AVs) in allen Teilstudien (Fortsetzung)**

<i>In beiden Studien erhoben</i>				
<i>Schmerzschwelle</i>				
<b>Selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle für Prozedur CME</b>	PT <sub>adj</sub> (CME)	40 - 50	°C	3
<i>Sensibilisierungsmaße</i>				
<b>Subjektive Wahrnehmungsänderung bei tonischer Reizung (Prozedur CME) (kontinuierliche VAS<sup>1</sup>)</b>	ΔCME	± 110	-----	16
<i>Subjektive Schmerzintensität</i>				
<b>Absolute Intensitätseinschätzung tonischer Reize (Prozedur CME) (VAS<sup>1</sup>)</b>	CME	0-110	-----	16
<i>Nur in Studie II erhoben</i>				
<b>Funktionelle Aktivierung im fMRT (BOLD-Effekt)</b>	Raum-zeitliche Charakteristik			

<sup>1</sup>VAS = Visuelle Analogskala; CME = Kontinuierliche Größenschätzung, *Continuous Magnitude Estimation*.

#### 4.6.2 Statistische Auswertung der psychophysikalischen Untersuchungen

Statistische Auswertungen wurden mit der Software *SAS® System 8.02 für Windows* durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde, soweit nicht anders angegeben, der Wert von  $\alpha = 0.05$  gewählt. Für alle multiplen Tests wurde eine  $\alpha$ -Korrektur nach der Bonferroni-Holm-Methode vorgenommen:  $\alpha(k) = \alpha/k$ ,  $\alpha/(k-1)$  etc., wobei  $k$  die Anzahl der Tests und  $\alpha$  das gewählte Signifikanzniveau bezeichnen (Holm, 1979). Da aufgrund der geringen Stichprobenzahlen nicht davon ausgegangen werden konnte, dass die Verteilungsvoraussetzungen für parametrische Analysen zutrafen, wurden - soweit nicht anders angegeben - nonparametrische Auswertungsmethoden gewählt.

Die Abbildungen sowie die Tabellen im Anhang wurden mit der Software *SPSS 12.0 für Windows* erstellt. Die hier verwendete Notation für Boxdiagramme ist in Anhang E beispielhaft dargestellt.

## a) Statistische Auswertungen der Sensibilitätsparameter

Die Gruppenvergleiche der Maße für somatosensorische und nozizeptive Sensibilität (Wärmeschwelle WT, Kälteschwelle CT, phasische Schmerzschwelle nach Grenzverfahren  $PT_{lim}$ , selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}$ , selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  und tonische Schmerzschwelle  $PT_{ton}$ ) wurden mit nonparametrischen *Kruskal-Wallis-Tests* (PROC NPAR1WAY, Option WILCOXON) durchgeführt. Für Einzelvergleiche zwischen den Gruppen wurden multiple *Median-Tests* (PROC NPAR1WAY, Option MEDIAN) verwendet. Um die drei Schmerzschwellen  $PT_{lim}$ ,  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$ , die mit dem gleichen Reizgerät erhoben wurden (PATH-Tester MPI 100, vgl. 4.2.1), untereinander zu vergleichen, wurden Einzelvergleiche zwischen Schwellen mit dem *Wilcoxon Signed Rank Test* berechnet (PROC UNIVARIATE über die Differenzen zwischen jeweils zwei Schwellen). Die Zusammenhänge zwischen den Sensibilitätsparametern wurden durch nonparametrische *Korrelationen* (PROC CORR, Option SPEARMAN) berechnet.

## b) Statistische Auswertung der Sensibilisierungsparameter

Da die Reizintensitäten beider Sensibilisierungsprozeduren relativ zur individuellen Schmerzschwelle festgelegt wurde, muss man beachten, dass man bei diesen Analysen über Daten mit unterschiedlichen Ausgangstemperaturen verallgemeinert. Der Einfluss der absoluten Reiztemperatur auf die jeweiligen Sensibilisierungsparameter wurde daher vor jeder weiteren Analyse überprüft. Hierzu wurden zum einen für jede Reizstufe nonparametrische *Korrelationen* (PROC CORR, Option SPEARMAN) der absoluten Reiztemperatur mit  $\Delta T$  und  $\Delta S$  (Duale Sensibilisierungsprozedur) bzw.  $\Delta CME$  (Kontinuierliche Größenschätzung) gerechnet, wodurch ein Einfluss der absoluten Temperatur auf die Lage der durch Regression des betreffenden Parameters auf die relative Reiztemperatur erhaltenen Regressionsgeraden (*Sensibilisierungsgerade*, vgl. 5.3.2) ermittelt werden konnte. Zum anderen wurde die Steigung der Sensibilisierungsgerade jedes Parameters mit der selbst eingestellten Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  ( $\Delta T$  und  $\Delta S$ ) bzw.  $PT_{adj}(CME)$  ( $\Delta CME$ ) nonparametrisch korreliert (*Spearman-Korrelationen*), um einen Einfluss der absoluten Temperatur auf die Steigung dieser Regressionsgerade ermitteln (vgl. 5.3.2). Abbildung 10 veranschaulicht die beiden möglichen Arten der Verzerrung der Sensibilisierungsgeraden durch Variationen der absoluten Reiztemperatur.

#### 4. Allgemeine Methodik

---

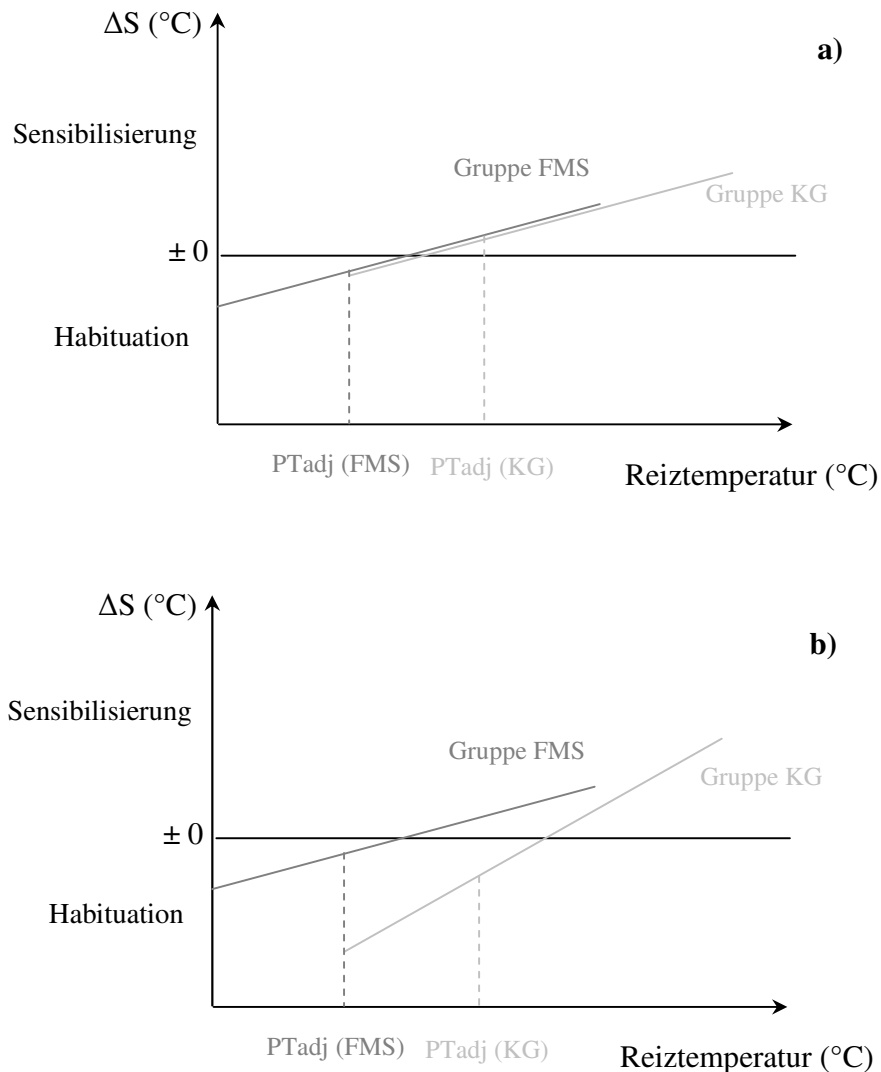


Abb. 10: Möglicher Einfluss der absoluten Reiztemperatur auf die Schmerzsensibilisierung: a) auf die Lage der Sensibilisierungsgeraden; b) auf die Steigung der Sensibilisierungsgeraden. FMS = Fibromyalgiepatienten; KG = Kontrollgruppe;  $PT_{adj}$  = selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle.

Um den Einfluss der Reizstufe sowie der Gruppenzugehörigkeit auf die Sensibilisierung zu ermitteln, wurden über die drei Sensibilisierungsmaße  $\Delta T$ ,  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  Messwiederholungsanalysen mit Hilfe der *Mixed Model-Technik* berechnet (PROC MIXED, Option REPEATED). Hiermit wurden Haupt- und Interaktionseffekte der unabhängigen Variablen (Gruppenfaktor Gruppe, Wiederholungsfaktor Reizstufe) sowie lineare und quadratische Trendkontraste mit orthogonalen Polynomen berechnet. Als Teststatistik wurde der

F-Test verwendet. Für die zugrunde liegende Kovarianzstruktur wurde von Fall zu Fall zwischen *Compound Symmetry (CS)* und *Serieller Autokorrelation (AR(1))* entschieden, je nachdem, durch welches Modell die vorliegenden Daten am besten aufgeklärt werden konnten (orientiert an den Fit-Indices). Der Zusammenhang der Sensibilisierungsmaße mit den Reizstufen wurde durch *lineare Regressionsanalysen* dargestellt.

Für einen Vergleich zwischen den beiden Sensibilisierungsprozeduren wurden die Werte der beiden subjektiven Sensibilisierungsmaße  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  zunächst zur besseren Vergleichbarkeit *z-standardisiert*, so dass in jeder Gruppe der Mittelwert bei 0 und die Standardabweichung bei 1 lag. Diese standardisierten  $\Delta S$ - und  $\Delta CME$ -Werte wurden sowohl gruppenweise als auch über alle Probanden *nonparametrisch* mit einander *korreliert* (PROC CORR, Option SPEARMAN). Die Korrelationen wurden sowohl separat für alle beiden Prozeduren gemeinsamen Reizstufen (d. h. Stufe 1, 2, 6 und 8 der Dualen Sensibilisierungsprozedur, die den Stufen 1-4 der Kontinuierlichen Größenschätzung entsprachen) als auch für alle gemeinsamen Reizstufen zusammen durchgeführt.

Um den globalen Zusammenhang der beiden Sensibilisierungsmaße  $\Delta T$  und  $\Delta S$  zu ermitteln, wurden zunächst Korrelationen zwischen den beiden Parametern berechnet, die wie oben beschrieben *z-standardisiert* wurden. Aufgrund der großen Anzahl an verwendeten Daten wurden hier *parametrische Korrelationen* verwendet (PROC CORR, Option PEARSON). Die Korrelationen wurden sowohl für alle Probanden zusammen als auch getrennt für jede einzelne Gruppe berechnet. Um zu prüfen, ob die Enge des Zusammenhangs zwischen beiden Parametern sich in den drei Gruppen unterschied, wurden *ipsative nonparametrische Korrelationen* zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  berechnet, d. h. die Werte dieser beiden Maße wurden für jeden einzelnen Probanden korreliert (PROC CORR, Option SPEARMAN). Diese Korrelationskoeffizienten wurden durch einen *Kruskal-Wallis-Test* (globaler Gruppenvergleich) sowie durch *multiple Mediantests* (Einzelvergleiche zwischen je zwei Gruppen) nonparametrisch verglichen (PROC NPAR1WAY, Option WILCOXON bzw. Option MEDIAN). Zur Überprüfung systematischer Gruppenunterschiede in der Beziehung zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  wurden ipsative lineare Regressionsanalysen von  $\Delta S$  auf  $\Delta T$  berechnet; Lage- und Steigungsparameter der entsprechenden Regressionsgeraden wurden nonparametrisch verglichen (globaler Gruppenvergleich: *Kruskal-Wallis-Test*, PROC NPAR1WAY, Option WILCOXON; Einzelvergleiche zwischen den Gruppen: *multiple Median-Tests*, PROC NPAR1WAY, Option MEDIAN).

#### 4. Allgemeine Methodik

---

Um die Zusammenhänge zwischen Parametern der Schmerzwahrnehmung und Schmerzchronifizierung, Depressivität, Ängstlichkeit und Furcht-Vermeidung zu ermitteln, wurden wiederum *nonparametrische Korrelationen* (PROC CORR, Option SPEARMAN) berechnet. Korreliert wurden alle Sensibilitäts- und Sensibilisierungsmaße mit der Schmerzchronifizierung in Monaten sowie mit den Fragebogenwerten des CPG (von Korff 1992), der ADS (Hautzinger & Bailer, 1993), des STAI-T (Spielberger et al., 1970) und des FABQ (Waddell et al., 1993) (vgl. 4.4). Alle Korrelationen wurden sowohl für die Gesamtstichprobe aus Studie I als auch für die drei untersuchten Gruppen getrennt berechnet.

##### **4.6.3 Auswertung der funktionellen Magnetresonanztomographie**

Die Analyse der fMRT-Daten wurde mit dem Softwarepaket SPM2 (*Statistical Parametric Mapping*) vorgenommen. Die anatomische Zuordnung der aktivierten Regionen erfolgte nach einem am MNI-Standardhirn (Evans et al., 1993) orientierten anatomischen Atlas (AAL: *Anatomical Automatic Labelling*, Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

##### a) Vorverarbeitung der Daten (Preprocessing)

Die Vorverarbeitung der funktionellen Daten erfolgte mit den Standardprozeduren von SPM, wobei nicht mit der graphischen Benutzeroberfläche, sondern auf der Programmebene gearbeitet wurde. Zunächst wurde für jeden Probanden eine Bewegungskorrektur (*Realignment*) durchgeführt und ein mittleres Bild errechnet. Die Bewegungsparameter wurden auf ihre maximale Abweichung überprüft. Bei Abweichungen von über 3mm / 3° wurde die Messung verworfen. Das Gleiche galt bei einer hohen Korrelation von Bewegungsparametern mit einer oder mehreren Stimulationsbedingungen.

Um eine Vergleichbarkeit der individuellen Daten für die Gruppenanalysen zu gewährleisten, wurde eine Normalisierung (*Normalization*), d.h. eine Transformation der Individualdaten auf die Maße eines Standardhirns, vorgenommen. Für die Normalisierung der SPM-Daten wurde das MNI-Standardhirn (EPI, Evans et al. 1993) verwendet, das bei SPM als Standardvorlage vorgesehen ist. Abschließend folgte eine räumliche Filterung der individuellen Daten (*Smoothing*) mit einem Gauß-Kernel (FWHM [*Full Width Half Maximum*]= 8 mm). Für die zeitliche Filterung wurde ein Hochpassfilter von 192 s eingesetzt. Zudem wurde eine Korrektur der seriellen Autokorrelation (AR(1)) vorgenommen.

## b) Modellschätzung und Auswertung

Aufgrund der geringen Stichprobengröße ( $n = 8$  pro Gruppe) wurde als Methode der Gruppenauswertung eine *Fixed Effects*-Analyse (Büchel, Turner & Friston, 1997) gewählt. Da bei dieser Analyse die interindividuelle Varianz zwischen den Daten der einzelnen Probanden pro Gruppe vernachlässigt wird, ist keine Verallgemeinerung der Ergebnisse zulässig. Eine *Random Effects*-Analyse (Penny, Holmes & Friston, 2003), mit der dieses Problem umgangen werden kann, erfordert aber größere Stichproben, die in der vorliegenden Studie nicht zur Verfügung stand, da mehrere Datensätze aufgrund von Datenqualität oder technischen Problemen aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten.

Mit Hilfe einer Regressionsanalyse, in die verschiedene Charakteristika der Stimulation durch die kontinuierliche Größenschätzung (zeitliche Abfolge der Stimulations- und Ruhebedingungen, Schmerzhaftigkeit des Stimulus und Intensitätsstufe) sowie die Bewegungsparameter als Regressoren eingingen (vgl. Abb. 11a), wurden Parameterbilder (*statistical parametric maps*) für jede Einzelaufnahme erstellt. Die Regressoren wurden mit einem mathematischen Modell der hämodynamischen Antwortfunktion (*Hemodynamic Response Function*, HRF) verrechnet (gefaltet); durch diese Modifikation kann der physiologische BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*)-Effekt, der im fMRT-Signal identifiziert werden sollte, abgebildet werden (Abb. 11b). Der Effekt der Stimuluseigenschaften wurde parametrisch ausgewertet, indem die drei Regressoren für Stimulation (absolut), für Schmerz (vs. kein Schmerz) sowie für die Intensitätsstufe so konstruiert wurden, dass sie mathematisch orthogonal sind, also keine überlappenden Anteile des BOLD-Signals beinhalten (nach Friston, Price, Büchel & Frackowiak 1997). Diese Methode erhöht die Teststärke der einzelnen Vergleiche, da so mit F-Kontrasten an Stelle von post hoc- t-Kontrasten gearbeitet werden kann. Um auch eventuell vorliegende zeitliche und räumliche Verschiebungen des BOLD-Effektes zu erfassen, wurden für jeden Regressor die erste und zweite Ableitung in die Analyse einbezogen, was einer zeitlichen bzw. räumlichen Verschiebung der HRF entspricht. Die kontinuierliche Einschätzung der absoluten Stimulusintensität durch die Probanden, die parallel zur Schmerzstimulation über die visuelle Analogskala CME erhoben wurde (vgl. 4.3.3 und 4.3.4), wurde als Kovariate in die Analyse einbezogen.

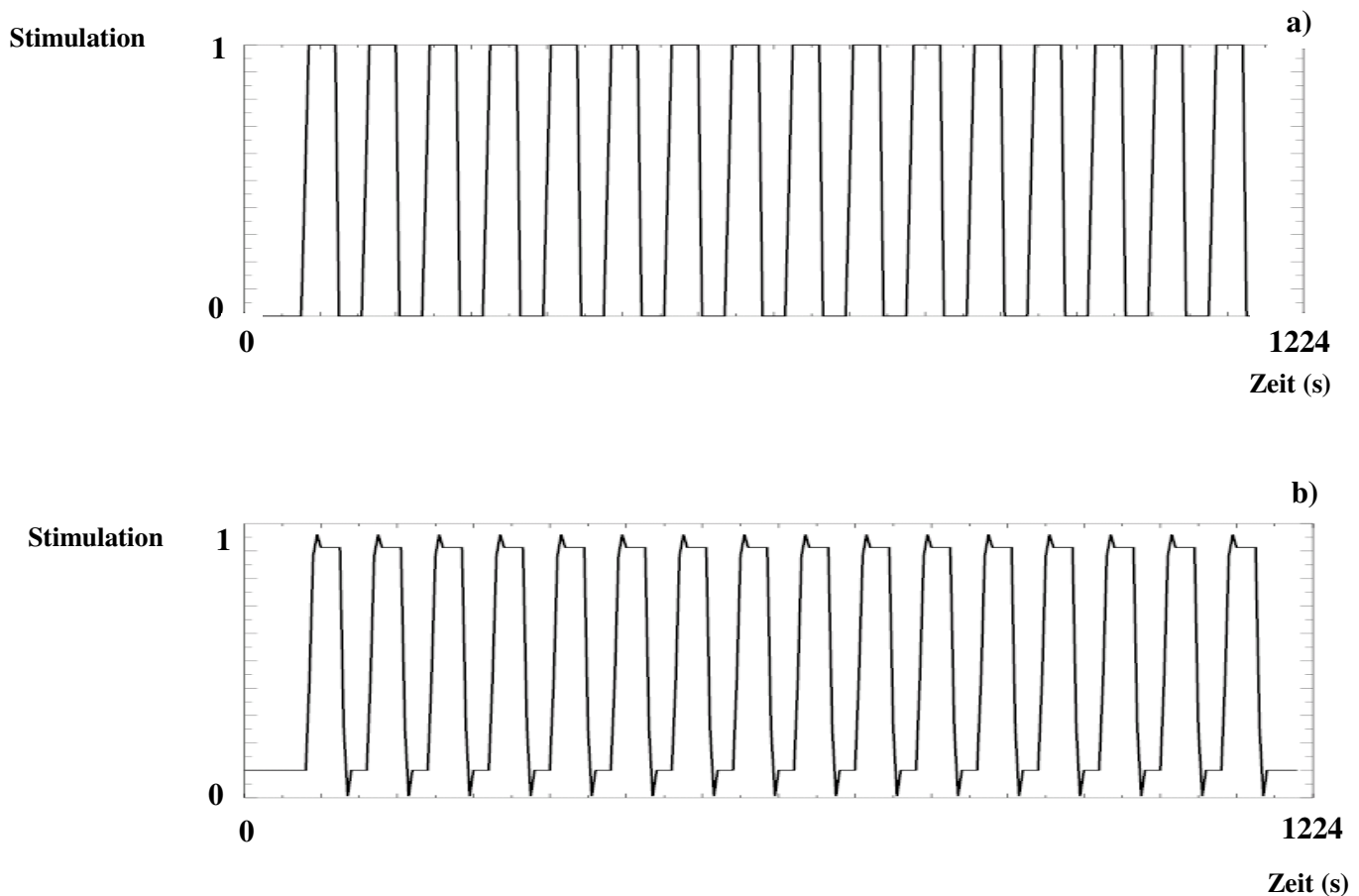


Abb. 11: Regressor für die Bedingung Stimulation; a) unverändert; b) nach Verrechnung (Faltung) mit der Hämodynamischen Antwortfunktion.

Die in der parametrischen Analyse vorgenommenen detaillierten a priori-Modellannahmen erlaubten die Berechnung folgender F-Kontraste:

- Aktivierung bei Stimulation (Bedingung *Stimulation*, unabhängig von der Stimulusintensität)
- stärkere Aktivierung bei schmerzhafter als bei nicht schmerzhafter Reizung (Bedingung *Schmerz*)
- Aktivierung in Abhängigkeit von der objektiven Reizintensität (Bedingung *Intensität*: lineare Beziehung zwischen Stimulusintensität und zerebraler Aktivierung)



Um den Anteil des BOLD-Signals zu erfassen, der nur durch die kontinuierliche Einschätzung der Stimulusintensität CME und nicht bereits durch die objektiven Stimulusbedingungen erklärbar war, wurden die Regressoren der objektiven Reizeigenschaften der subjektiven Intensitätseinschätzung direkt gegenübergestellt. Zu diesem Zweck wurde folgender t-Kontrast berechnet:

- Aktivierung in Abhängigkeit von der subjektiven Reizintensität (Bedingung CME: Beziehung zwischen dem Verlauf der subjektive Intensitätseinschätzung auf der Skala CME und zerebraler Aktivierung) unabhängig von der Stimulationsbedingung.

Die Bewegungsparameter wurden zur Reduktion der Fehlervarianz als Regressoren berücksichtigt. Zur Korrektur der Fehlerwahrscheinlichkeit  $\alpha$  wurde die *False Discovery Rate* (FDR) gewählt (Benjamini and Hochberg, 1995). Für  $\alpha$  wurde ein Wert von 0.05 festgelegt. Auf der Grundlage der detaillierten Vorannahmen über die aktivierten Areale wurde eine gezielte Analyse der in H2.1 genannten Hirnregionen durchgeführt (*Volume of Interest*-Analyse: *Small Volume Correction*, Worsley et al., 1996). Die Definition der relevanten Areale erfolgte für den primären somatosensorischen Kortex SI, den anterioren cingulären Kortex ACC, den insulären Kortex und den Thalamus nach dem anatomischen Atlas von Tzourio-Mazoyer et al., 2002 (AAL, *Anatomical Automatic Labelling*, s.o.). Für die Lokalisation des sekundären somatosensorischen Kortex SII, der anatomisch weniger klar abzugrenzen ist, wurde auf die Beschreibung von Treede et al. (2000) zurückgegriffen, die einen Teil des fronto-parietalen Operculum oberhalb der Sylvischen Furche als SII definiert. Der dorsolaterale präfrontale Kortex umfasst nach einer gängigen Definition die Brodman-Areale 9 und 46 (z. B. Lorenz et al., 2003). Für die Erstellung der Masken für die interessierenden Hirnregionen (*Volumes of Interest*) wurde die Software MARINA (MA*SKs* for Region of INterest Analysis, Walter et al., 2003) verwendet. Die Regressionskoeffizienten wurden bildpunktweise in den Aktivierungsbildern dargestellt.

## **5. Studie I: Psychophysikalische Charakteristika der Schmerzsensibilität und –sensibilisierung bei gesunden Probanden und Patienten mit funktionellem muskuloskelettalem Schmerz**

*Der Körper ist der Übersetzer der Seele ins Sichtbare. (Christian Morgenstern, 1918)*

### **5.1 Fragestellungen**

In Studie I wurden Charakteristika der Schmerzsensibilität und Sensibilisierung im experimentellen Hitzeschmerzmodell bei Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen untersucht (vgl. 3.2, Fragestellung 1).

Die in Abschnitt 2.2.2.2 dargestellten Befunde zeigen bei Fibromyalgiepatienten einheitlich und hinsichtlich verschiedener Modalitäten eine erhöhte Schmerzsensibilität, die nicht auf aktuell schmerzhaft Bereiche beschränkt ist. Für Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz ist die Befundlage inkonsistent. Da bei diesen Patienten aber eine verstärkte perzeptive Schmerzsensibilisierung gefunden wird (vgl. 2.2.2.2), ist anzunehmen, dass auch hier strukturelle oder funktionelle Veränderungen des nozizeptiven Systems im Sinne eines Schmerzgedächtnisses vorliegen. Wenn man davon ausgeht, dass in statische Maße der Schmerzsensibilität der Einfluss neuroplastischer Veränderungsprozesse des nozizeptiven Systems mit eingeht (Kleinböhl 1999), sollte auch bei Patienten mit chronischem funktionellem Rückenschmerz eine erhöhte Schmerzsensibilität zu finden sein.

Verglichen wurden drei phasische thermische Schmerzschwellen und eine tonische thermische Schmerzschwelle: die nach der Grenzmethode (*method of limits*) erhobene phasische Schmerzschwelle  $PT_{lim}$ , die durch die Probanden selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  (Herstellungsmethode, *method of adjustment*), die tonische Schmerzschwelle  $PT_{ton}$  (alle drei mit PATH-Tester MPI 100, vgl. 4.2.1) sowie eine weitere selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$ , für die ein anderes Reizgerät eingesetzt wurde (TSA 2001, vgl. 4.2.1). Alle Schwellenmaße wurden bei Fibromyalgiepatienten, Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz und gesunden Kontrollprobanden erhoben. In beiden Patientengruppen wurden für alle thermo-nozizeptiven Schwellen niedrigere Werte erwartet.

Für drei der vier erhobenen Schmerzschwellen wurde dasselbe Reizgerät verwendet (siehe oben: PATH-Tester MPI 100, vgl. 4.2.1); es ist daher zulässig, die Werte dieser Schwellen direkt mit einander zu vergleichen. Da diese drei Schmerzschwellen - die phasischen Schmerzschwellen

$PT_{lim}$  und  $PT_{adj}$  und die tonische Schmerzschwelle  $PT_{ton}$  - unterschiedliche Aspekte der Schmerzsensibilität erfassen (vgl. 2.3.1), wurde das Muster der Schwellenwerte sowohl innerhalb als auch zwischen den Gruppen untersucht. In der Studie von Kleinböhl et al. (1999, vgl. 2.3.1) überschätzten Patienten mit Rückenschmerzen und gesunde Probanden die nach der Grenzmethode erhobene Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  im Vergleich zu den anderen beiden Schwellen um ca. 1 °C, was auf den Einfluss der Reaktionszeit auf das fremdgesteuerte Schwellenmaß  $PT_{lim}$  zurückgeführt wird, der bei den beiden selbst eingestellten Maßen  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  keine Rolle spielt. Die Kopfschmerzpatienten, bei denen eine stärkere psychogene Komponente in der Ätiologie vermutet wurde, überschätzten  $PT_{lim}$  nicht, was mit einer gegenläufigen Tendenz zu einer vorsichtigeren Schwelleneinschätzung (bzw. einem früheren Schmerzbericht) erklärt wurde (hier wurde auf Yarnitsky & Ochoa 1990 verwiesen). In der vorliegenden Studie ist ein ähnliches Phänomen in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten zu erwarten, bei denen ebenfalls eine psychische Komponente des Störungsbildes sowie eine Überbetonung der affektiven Schmerzkomponente zu vermuten ist (vgl. 2.2.2.1).

Um zu überprüfen, ob die erhöhte Sensibilität bei Patienten mit muskuloskelettalem Schmerz auf das nozizeptive System beschränkt ist, wie frühere Befunde vermuten lassen (vgl. 2.2.2.2), wurden zusätzlich die Detektionsschwellen für Wärme- und Kältereize erhoben. Es wurde vermutet, dass diese sich weder im Intergruppenvergleich unterscheiden noch mit den thermischen Schmerzschwellen, die mit dem gleichen Gerät (PATH-Tester MPI 100, vgl. 4.2.1) erhoben wurden, korrelieren.

Auf dieser Grundlage wurden folgende Hypothesen formuliert:

*H1.1: Bei Patienten mit Fibromyalgie (FMS, Fibromyalgie-Syndrom) und chronischem unspezifischem Rückenschmerz (URS) lässt sich im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (KG, Kontrollgruppe) eine erhöhte thermo-nozizeptive Sensibilität nachweisen. Hinsichtlich der nicht-nozizeptiven thermischen Sensibilität unterscheiden sich die drei Gruppen nicht.*

*H1.2: Es lässt sich ein gruppenspezifisches Muster phasischer und tonischer thermischer nozizeptiver Schwellen nachweisen. Während bei gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz die mit der Grenzmethode gewonnene phasische Schmerzschwelle signifikant über der selbst eingestellten phasischen*

## 5. Studie I

---

*Schmerzschwelle und der tonischen Schmerzschwelle liegt, tritt dieser Unterschied in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten nicht auf. Zwischen nozizeptiven und nicht-nozizeptiven thermischen Schwellenmaßen bestehen keine Zusammenhänge.*

Bei Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen - speziell unspezifischem Rückenschmerz und Fibromyalgie - wurde wiederholt eine verstärkte perzeptive Sensibilisierung bei tonischer oder repetitiver Schmerzreizung nachgewiesen (vgl. 2.2.2.2). In der vorliegenden Dissertation wurde die von Kleinböhl et al. (1999) entwickelte Duale Sensibilisierungsprozedur verwendet (*Dual Sensitization Method*, DSM, vgl. 4.3.2), um perzeptive Sensibilisierung bei experimenteller tonischer Hitzereizung auf zwei Ebenen zu erfassen. Zudem wurde das Verfahren der Kontinuierlichen Größenschätzung (*Continuous Magnitude Estimation*, CME, vgl. 4.3.3) eingesetzt. Es wurde überprüft, ob mit beiden Methoden eine gegenüber gesunden Probanden verstärkte perzeptive Sensibilisierung bei Patienten mit funktionellen muskuloskelettalen Schmerzen nachgewiesen werden kann. Durch den Einbezug einer Gruppe von Fibromyalgiepatienten wurde ein mit diesen Methoden bisher nicht untersuchtes Schmerzsyndrom berücksichtigt.

In diesem Zusammenhang wurde folgende Hypothese aufgestellt:

*H1.3: Bei Patienten mit Fibromyalgie und chronischem unspezifischem Rückenschmerz ist im Verlauf einer tonischen Hitzeschmerzreizung eine stärkere perzeptive Sensibilisierung zu beobachten als bei gesunden Kontrollprobanden. Dieser Befund ist nicht von der verwendeten psychophysikalischen Methode abhängig.*

Weiterhin wurden die beiden Ebenen der perzeptiven Sensibilisierung, die durch die Duale Sensibilisierungsprozedur getrennt erfasst wurden, gegenübergestellt. Dabei wurde davon ausgegangen, dass das behaviorale, in einem verdeckten Verfahren gewonnene Maß  $\Delta T$  durch perzeptive Prozesse beeinflusst wird; die geforderte Steuerung der motorischen Reaktion geht über rein sensorische Prozesse hinaus. Da der Proband sich seiner Einschätzung jedoch nicht bewusst ist, ist  $\Delta T$  nicht mit der subjektiven Empfindung gleichzusetzen; kognitive und affektive Einflussfaktoren werden hier minimiert.  $\Delta T$  ist ein *implizites* Sensibilisierungsmaß, bei dem diskriminatives Verhalten, kein bewusstes Urteil erhoben wird.  $\Delta S$  dagegen ist eine bewusste, subjektive Einschätzung, die ein Urteil auf höchster Wahrnehmungsebene erfordert und

vermutlich stärker durch kognitive und affektive Prozesse beeinflusst wird als  $\Delta S$  (vgl. 4.3.2).  $\Delta S$  ist also ein *explizites* Sensibilisierungsmaß.

Bei aller Kontroverse über die Genese der Fibromyalgie ist doch zu vermuten, dass das Störungsbild eine psychologische Komponente besitzt (siehe oben). Es liegen Hinweise darauf vor, dass die erhöhte Schmerzempfindlichkeit bei Fibromyalgiepatienten durch gestörte Affektregulation und/oder Hypervigilanz für aversive Reize mit verursacht wird (vgl. 2.2.2.1). Diese Faktoren könnten auch die Konditionierung schmerzbezogener Empfindungen erleichtern. Die betreffenden Befunde lassen sich daher gut mit dem Chronifizierungsmodell von Lethem et al. (1983) und den neueren Befunden von Hölzl et al. (2005) (vgl. 2.2.2.3) vereinbaren. Auf dieser Grundlage wird angenommen, dass bei Fibromyalgiepatienten eine stärkere Verzerrung der Schmerzwahrnehmung durch komplexe zerebrale Bewertungsprozesse, insbesondere affektive Reaktionen und Aufmerksamkeitsprozesse, stattfindet als bei Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz und gesunden Kontrollprobanden.

Im Zusammenhang mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur bedeutet dies, dass das behaviorale Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$  bei Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine gesteigerte Sensibilisierung aufzeigen sollte; die Sensibilisierung, die durch das subjektive Maß  $\Delta S$  erfasst wird, sollte jedoch noch stärker ausgeprägt sein. Bei Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz, bei denen kein Grund zur Annahme psychogener Schmerzanteile besteht, sollte die erhöhte Schmerzempfindlichkeit dagegen weitgehend auf sensorische Ursachen zurückzuführen sein. Hier ist nicht zu erwarten, dass sich  $\Delta T$  und  $\Delta S$  signifikant unterscheiden.

Ausgehend von diesen Überlegungen wurde vermutet, dass bei Fibromyalgiepatienten das subjektive Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  stärker ausgeprägt ist als das behaviorale Maß  $\Delta T$ , während in den anderen beiden Gruppen ein sehr enger Zusammenhang zwischen beiden Maßen besteht.

Die Hypothese zu dieser Vermutung wurde folgendermaßen formuliert:

*H1.4: Bei Fibromyalgiepatienten zeigt das subjektive, stärker von kognitiven und affektiven Prozessen geprägte Wahrnehmungsurteil eine stärkere Sensibilisierung an als die im verdeckten Verfahren gewonnene behaviorale Reaktion. Bei Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz und bei gesunden Kontrollprobanden treten diese Unterschiede nicht auf.*

## 5. Studie I

---

Ergebnisse aktueller Studien lassen einen Einfluss operanter Schmerzverstärkungsmechanismen auf die Bildung des Schmerzgedächtnisses und damit auf die Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen vermuten (vgl. 2.2.2). Das Fear-Avoidance-Modell von Lethem et al. (1983), das in dieser Hinsicht einen hohen Erklärungswert besitzt, erlaubt spezifische Annahmen über den Einfluss der Chronifizierungsdauer, komorbider Ängstlichkeit und Depressivität sowie der Fear Avoidance-Neigung. So wird vermutet, dass schmerzbezogene Angst sowohl operante Verstärkungsmechanismen fördert als auch die Löschung operant erlernten Schmerzverhaltens behindert (Al Obaidi, Nelson, Al Awadhi & Al Shuwaie, 2000). Da die erhöhte Schmerzsensibilität und -sensibilisierung bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen zum Teil auf operante Mechanismen zurückgeführt werden, sollten sich Zusammenhänge zwischen diesen Befunden einerseits und erhöhter komorbider Ängstlichkeit, Depressivität und Furcht-Vermeidungs-Neigung andererseits finden lassen. Es kann außerdem vermutet werden, dass sich der von Lethem et al. (1983) postulierte Teufelskreis aus Furcht, Vermeidung und operanter Schmerzverstärkung im Laufe des Chronifizierungsprozesses immer mehr verfestigt, was wiederum eine Zunahme der Schmerzsensibilität und Sensibilisierung bewirken könnte.

Folgende Hypothesen wurden aufgrund dieser Überlegungen aufgestellt:

*H1.5a: Das Ausmaß der verstärkten Schmerzwahrnehmung bei Fibromyalgiepatienten und Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz wird durch die Dauer und Schwere der Erkrankung beeinflusst. Je weiter der Chronifizierungsprozess vorangeschritten ist, umso mehr unterscheiden sich Schmerzpatienten in dieser Hinsicht von gesunden Probanden.*

*H1.5b: Sollte die verstärkte Schmerzsensibilität und –sensibilisierung bei Fibromyalgiepatienten und Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz auf einen operanten Schmerz-Vermeidungs-Mechanismus zurückzuführen sein, so ist zu erwarten, dass bei Patienten mit einer erhöhten Fear Avoidance-Neigung eine besonders hohe Sensibilität und Sensibilisierung zu finden ist. Das gleiche gilt für Patienten mit einer hohen komorbiden Ängstlichkeit und/oder Depressivität.*

Wichtig ist bei der Betrachtung aller drei Sensibilisierungsmaße - des behavioralen Maßes  $\Delta T$  und des subjektiven Maßes  $\Delta S$  aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur DSM sowie des subjektiven Maßes  $\Delta CME$  aus der Kontinuierlichen Größenschätzung CME -, dass ein Einfluss

der absoluten Reizintensität geprüft wird. Da in beiden verwendeten Sensibilisierungsprozeduren mit relativen, an der individuellen Schmerzschwelle orientierten Reizintensitäten gearbeitet wird, könnten Gruppenunterschiede auf Unterschiede in der absoluten Reiztemperatur zurückzuführen sein; diese Einflüsse müssen vor jeder weiteren Analyse geprüft werden.

Die vorgestellten Hypothesen wurden anhand der gewählten experimentellen Paradigmen folgendermaßen operationalisiert:

1.1 Bei Patienten mit Fibromyalgie (FMS) und chronischem unspezifischem Rückenschmerz (URS) sind die phasischen Hitzeschmerzschwellen  $PT_{lim}$ ,  $PT_{adj}$  und  $PT_{adj}(CME)$  sowie die tonische Hitzeschmerzschwelle  $PT_{ton}$  im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (KG) erniedrigt. Hinsichtlich der thermischen Detektionsschwellen CT (*Cold Threshold*, Kälteschwelle) und WT (*Warm Threshold*, Wärmeschwelle) unterscheiden sich die drei Gruppen nicht.

1.2 Bei Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz und bei gesunden Kontrollprobanden liegt die nach der Grenzmethode erhobene phasische Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  höher als die selbst eingestellte Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  und die tonische Schmerzschwelle  $PT_{ton}$ . In der Gruppe der Fibromyalgiepatienten besteht dieser Unterschied nicht. Zwischen den thermozizeptiven Schmerzschwellen  $PT_{lim}$ ,  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  einerseits und den thermischen Detektionsschwellen CT und WT andererseits bestehen keine Zusammenhänge.

1.3 Bei Patienten mit Fibromyalgie und chronischem unspezifischem Rückenschmerz ist im Verlauf einer tonischen Hitzereizung eine stärkere perzeptive Sensibilisierung zu beobachten als bei gesunden Probanden.

Dies betrifft beide Sensibilisierungsmaße der Dualen Sensibilisierungsprozedur sowie das Sensibilisierungsmaß der Kontinuierlichen Größenschätzung:

- a. Behaviorales Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$
- b. Subjektives Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$
- c. Subjektives Sensibilisierungsmaß  $\Delta CME$ .

Im Zusammenhang mit dieser Fragestellung wird auch überprüft, inwieweit die Ergebnisse der beiden Sensibilisierungsprozeduren vergleichbar sind.

1.4 Bei Fibromyalgiepatienten ist das subjektive Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  stärker ausgeprägt als das behaviorale Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$ . Bei Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz und bei gesunden Kontrollprobanden finden sich diese Unterschiede nicht.

1.5a Eine längere Chronifizierungsdauer in Monaten sowie ein höherer Chronifizierungsgrad nach von Korff (1992) stehen in beiden Patientengruppen im Zusammenhang mit erhöhten Schmerzsensibilitäts- und Sensibilisierungskennwerten.

1.5b Auch die Werte der ADS, des STAI\_T und des FABQ stehen in positiver Beziehung zu erhöhten Kennwerten der Schmerzwahrnehmung.

## 5.2 Methodik

### 5.2.1 Allgemeine Methodik

Die Charakteristika der in Studie I untersuchten Probandengruppen sind unter 4.1 dargestellt. Neben der Erfassung der Detektionsschwellen für Wärmereize (WT) und Kältereize (CT) sowie der vier Schmerzschwellen  $PT_{lim}$ ,  $PT_{adj}$ ,  $PT_{ton}$  und  $PT_{adj}(CME)$  wurden die Duale Sensibilisierungsprozedur DSM und das Verfahren der Kontinuierlichen Größenschätzung CME verwendet (alle Prozeduren vgl. 4.3). Schwere der Chronifizierung, habituelle Ängstlichkeit, Depressivität und Furchtvermeidung wurden durch standardisierte Fragebögen erfasst (vgl. 4.4); zudem wurde die Dauer der Chronifizierung in Monaten erhoben. Die Untersuchungen fanden in den Räumlichkeiten des Labors für Klinische Psychophysiologie, Universität Mannheim, statt und dauerten ca. 90 Minuten. Der Versuchsablauf ist unter 4.3.4 detailliert beschrieben.

### 5.2.2 Versuchsplanung / abhängige Variablen

Die Fragestellungen 1.1 und 1.2 müssen hinsichtlich des Designs gesondert von den Fragestellungen 1.3 bis 1.5 betrachtet werden, da die Schwellenprozeduren nicht in den Vergleich der Sensibilisierungsdaten einbezogen werden. Fragestellung 1.1 wird durch ein Design mit einem dreistufigen Gruppenfaktor untersucht (Tab. 6). Den Gruppenfaktor stellt dabei die Zugehörigkeit zu einer der drei Versuchsgruppen dar (Faktor 1: *Gruppe*). Die phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}CME$  unterscheidet sich von allen anderen Schwellenmaßen insofern, als sie nicht mit dem PATH-Tester MPI 100, sondern mit der TSA 2001 erhoben wurde (zu beiden Geräten vgl. 4.2.1). Sie wird daher mit den anderen Schwellenmaßen nicht direkt verglichen.



**Tab. 6: Versuchsplan der Studie I, 1.1 und 1.2 (thermische Detektions- und Hitzeschmerzschwellen)**

<i>Faktor 1: Gruppe</i>	AV: thermische Detektionsschwellen		AV: thermo-nozizeptive Schwellen			
	WT	CT	PT <sub>lim</sub>	PT <sub>adj</sub>	PT <sub>ton</sub>	PT <sub>adj</sub> (CME)
FMS	S1a <sup>1</sup>	S1a	S1a	S1a	S1a	S1a
URS	S1b <sup>1</sup>	S1b	S1b	S1b	S1b	S1b
KG	S1c <sup>1</sup>	S1c	S1c	S1c	S1c	S1c

<sup>1</sup>n = 20; S1a: Stichprobe der Fibromyalgiepatienten, Studie I; S1b: Stichprobe der Patienten mit Rückenschmerzen, Studie I; S1c: Stichprobe der Kontrollgruppe, Studie I. AV = Abhängige Variable.

Die Fragestellungen zu Studie 1.3 und 1.4 wurden ebenfalls durch ein Design mit der Gruppenzugehörigkeit als dreistufigem Gruppenfaktor untersucht (Faktor 1: *Gruppe*). Das Design für Studie 1.3 beinhaltete darüber hinaus noch den Faktor Reizstufe als Messwiederholungsfaktor (Faktor 2: *Reizstufe*) (Tab. 7). Zur Verdeutlichung der Struktur der Untersuchungen wurden die abhängigen Variablen *Sensibilisierungsmaß* und *Sensibilisierungsprozedur* in Tabelle 7 aufgenommen. Fragestellung 1.5 wurde durch Korrelationsanalysen zwischen psychophysikalischen und psychologischen abhängigen Variablen überprüft. Eine komplette Übersicht der in Studie I untersuchten unabhängigen und abhängigen Variablen ist in Tabelle 8 dargestellt.

**Tab. 7: Versuchsplan der Studie I, 1.3 und 1.4 (Sensibilisierungsmaße)**

AV: Sensibilisierungsprozedur		DSM		CME
AV: Sensibilisierungsmaß		$\Delta T$	$\Delta S$	$\Delta CME$
<i>Faktor 2: Reizstufe</i>		1 - 9	1 - 9	1, 2, 6 und 8
<i>Faktor 1: Gruppe</i>	FMS	S1a <sup>1</sup>	S1a <sup>2</sup>	S1a
	URS	S1b <sup>1</sup>	S1b	S1b
	KG	S1c <sup>1</sup>	S1c	S1c

<sup>1</sup>n = 20; <sup>2</sup>n = 19 (1 fehlender Wert aufgrund technischer Fehlfunktion); S1a: Stichprobe der Fibromyalgiepatienten, Studie I; S1b: Stichprobe der Patienten mit Rückenschmerzen, Studie I; S1c: Stichprobe der Kontrollgruppe, Studie I. AV = Abhängige Variable.

## 5. Studie I

**Tab. 8: Studie I: Unabhängige (UV) und abhängige Variablen (AV)**

Studie I, 1.1 (Sensibilität)			Studie I, 1.2 – 1.3 (Sensibilisierung)	
<b>Gruppenfaktor (UV)</b>	Gruppe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FMS</li> <li>• URS</li> <li>• KG</li> </ul>		
<b>Wiederholungsfaktor (UV)</b>			Reizstufe	1 - 9
<b>Psychophysikalische Messvariablen (AV PPHY)</b>	thermische Detektions-schwellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT</li> <li>• WT</li> </ul>	Sensibilisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• behavioral (<math>\Delta T</math>)</li> <li>• subjektiv (<math>\Delta S</math>, <math>\Delta CME</math>)</li> </ul>
	Schmerz-schwellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>PT_{adj}</math></li> <li>• <math>PT_{ton}</math></li> <li>• <math>PT_{lim}</math></li> <li>• <math>PT_{adj}(CME)</math></li> </ul>	Absolute Intensitäts-einschätzung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AME</li> <li>• CME</li> </ul>
<b>Psychologische Messvariablen (AV PS)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronifizierungsdauer (Monate)</li> <li>• Chronifizierungsgrad nach CPG</li> <li>• Depressivität nach ADS (Summenwert SUM, Prozentrang PR)</li> <li>• Ängstlichkeit nach STAI-T (Summenwert SUM, Prozentrang PR)</li> <li>• Furcht-Vermeidung nach FABQ (Summenwert)</li> </ul>		

UV = Unabhängige Variable; AV = Abhängige Variable; FMS = Fibromyalgiepatienten; URS = Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz; KG = gesunde Kontrollprobanden; CT = Detektionsschwelle für Kältereize; WT = Detektionsschwelle für Wärmereize;  $PT_{adj}$  = nach der Herstellungsmethode erhobene phasische Schmerzschwelle;  $PT_{ton}$  = tonische Schmerzschwelle;  $PT_{lim}$  = nach der Grenzmethode erhobene phasische Schmerzschwelle;  $PT_{adj}(CME)$  = nach der Herstellungsmethode erhobene phasische Schmerzschwelle für die Kontinuierliche Größenschätzung; AME = Absolute Magnitude Estimation; CME = Continuous Magnitude Estimation.

In die für Studie I zusammengestellten, nach Alter und Geschlecht paarweise parallelisierten Gruppen wurde kein Proband aufgenommen, der im Vergleich zu den verwendeten Normwerten (Möltner et al., 1993, vgl. 4.1) durch ungewöhnliche Wärmedetektionsschwellen auffiel. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests auf 5% festgesetzt. Bei multiplen Vergleichen wurde eine Korrektur nach der Bonferroni-Holm-Methode vorgenommen (vgl. 4.6.2). Das korrigierte  $\alpha$ -Niveau wird als  $\alpha_{kor}$  angegeben. Die Notation, die für sämtliche Boxdiagramme in dieser Arbeit verwendet wurde, ist in Anhang E beispielhaft dargestellt.

### 5.3 Ergebnisse

#### 5.3.1 Studie I, 1.1 und 1.2: Somatosensorische und nozizeptive Sensibilität bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden (H1.1 und H1.2)

a) Gruppenvergleich der somatosensorischen Sensibilität: Detektionsschwellen für Warm- und Kältereize

Hypothese 1.1 zufolge sollten sich die thermischen Detektionsschwellen von Fibromyalgiepatienten, Patienten mit Rückenschmerzen und Kontrollprobanden nicht unterscheiden. Der globale Gruppenvergleich wird nicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test; Kälteschwelle CT:  $p = .568$ , n.s.; Wärmeschwelle WT:  $p = .477$ , n.s.). Auch in paarweisen Gruppenvergleichen sind keine Unterschiede feststellbar (CT: Multiple Median-Tests,  $\alpha_{\text{korrt}} > 0.05$ , n.s.; WT: Multiple Median-Tests,  $\alpha_{\text{korrt}} > 0.05$ , n.s.). In Abbildung 12 sind die thermischen Detektionsschwellen als Boxdiagramme dargestellt. Tabelle 9 bietet einen Überblick über die deskriptiven statistischen Angaben.

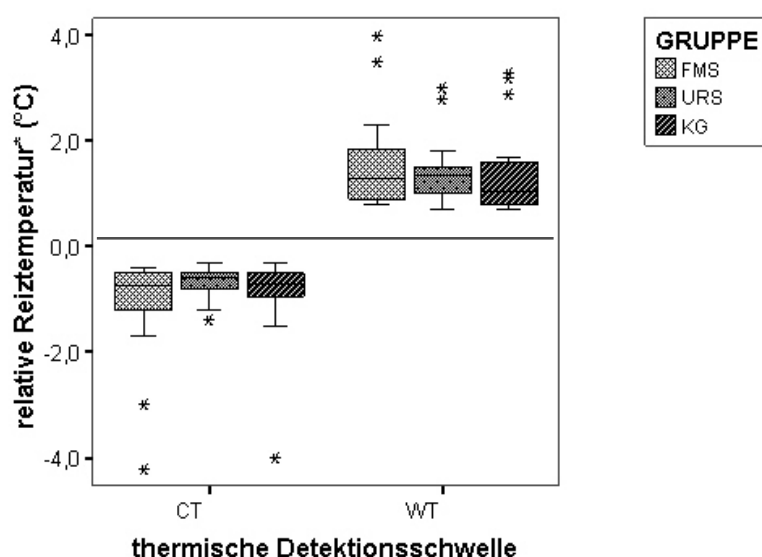


Abb.12: Darstellung der thermischen Detektionsschwellen CT (Kälteschwelle) und WT (Wärmeschwelle) in den drei Gruppen. \*Grundlinie: 32°C.

b) Gruppenvergleich der nozizeptiven Sensibilität: Schmerzschwellen

Für alle vier erhobenen thermischen Schmerzschwellen - die nach der Grenzmethode erhobene phasische Schmerzschwelle  $PT_{\text{lim}}$ , die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{\text{adj}}$ , die

## 5. Studie I

---

tonische Schmerzschwelle  $PT_{\text{ton}}$  und die mit einem anderen Reizgerät (TSA 2001, vgl. 4.2.1) erhobene, selbst eingestellte Schmerzschwelle  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$  - wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollprobanden erwartet (H1.1). Der Haupteffekt über den Faktor „Gruppe“ wird für alle vier Schwellenmaße signifikant (*Kruskal-Wallis-Test*; phasische Schmerzschwelle  $PT_{\text{lim}}$ :  $p = .009$ ,  $\alpha < 0.05$ ; selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{\text{adj}}$ :  $p = .003$ ,  $\alpha < 0.05$ ; tonische Schmerzschwelle  $PT_{\text{ton}}$ :  $p = .007$ ,  $\alpha < 0.05$ ; selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$ :  $p = .005$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Für alle vier nozizeptiven Schwellen findet man das gleiche Muster: Fibromyalgiepatienten haben die niedrigsten, gesunde Kontrollprobanden die höchsten Hitzeschmerzschwellen, während Patienten mit chronischem unspezifischen Rückenschmerz dazwischen liegen (vgl. Tab. 9 und Abb. 13).

Bei allen vier Schwellenmaßen wird auch der Unterschied zwischen Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollprobanden signifikant (*Multiple Median-Tests*,  $PT_{\text{lim}}$ :  $p = .013$ ,  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.05$ ;  $PT_{\text{adj}}$ :  $p = .0002$ ,  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.05$ ;  $PT_{\text{ton}}$ :  $p = .013$ ,  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.05$ ;  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$ :  $p = .002$ ,  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.05$ ). Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz unterscheiden sich hinsichtlich der phasischen Schmerzschwelle  $PT_{\text{lim}}$  und der selbst eingestellten Schwelle  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$  signifikant von den Fibromyalgiepatienten (*Multiple Median-Tests*,  $PT_{\text{lim}}$ :  $p = .013$ ,  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.05$ ;  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$ :  $p = .018$ ,  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.05$ ), hinsichtlich der beiden selbst eingestellten Schwellen  $PT_{\text{adj}}$  und  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$  von den gesunden Kontrollprobanden (*Multiple Median-Tests*,  $PT_{\text{adj}}$ :  $p = .013$ ,  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.05$ ;  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$ :  $p = .023$ ,  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.05$ ). Interessanterweise ist in der Gruppe URS bei allen vier thermo-nozizeptiven Maßen, ebenso wie bei den thermischen Detektionsschwellen, eine deutlich geringere Streuung zu beobachten als in den anderen beiden Gruppen (vgl. Abb. 12 und 13). Da dieses Phänomen bei allen Schwellenprozeduren, auch bei der mit einem anderen Reizgerät erhobenen Schwelle  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$  und den beiden nicht nozizeptiven Schwellen CT und WT, auftritt, kann es weder mit dem Reizgerät zusammenhängen noch schmerzspezifisch sein. Offenbar liegt hier eine Besonderheit in der Gruppenstruktur vor - entweder ist die Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen besonders homogen, oder die beiden anderen Gruppen sind besonders heterogen. Auch die deskriptive statistische Beschreibung der Schmerzschwellen ist in Tabelle 9 aufgelistet; in Abbildung 13 ist die Ausprägung der Maße in den drei Gruppen grafisch dargestellt.

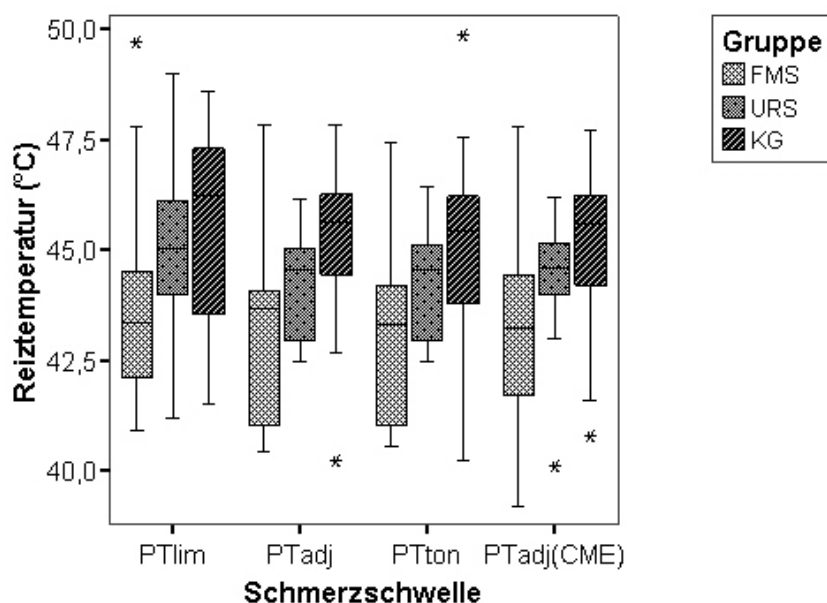


Abb.13: Darstellung der vier Hitzeschmerzschnellen PT<sub>lim</sub>, PT<sub>adj</sub>, PT<sub>ton</sub> und PT<sub>adj</sub>(CME) in den drei Gruppen.

**Tab. 9: Somatosensorische und thermo-nozizeptive Schwellen der Gruppen URS, FMS, KG<sup>a</sup>**

	FMS	URS	KG
CT (°C) M (SD); Med	-1.07 (0.96); -0.75	-0.69 (0.30); -0.60	-0.89 (0.81); -0.70
WT (°C) M (SD); Med	1.57 (0.88); 1.30	1.39 (0.60); 1.35	1.43 (0.89); 1.05
PT <sub>lim</sub> (°C) M (SD); Med	<b>43.73 (2.27); 43.35<sup>bcd</sup></b>	<b>45.04 (1.78); 45.71</b>	<b>45.70 (2.12); 46.25</b>
PT <sub>adj</sub> (°C) M (SD); Med	<b>43.24 (2.13); 43.66<sup>bc</sup></b>	<b>44.27 (1.15); 44.57<sup>e</sup></b>	<b>45.24 (1.87); 45.65</b>
PT <sub>ton</sub> (°C) M (SD); Med	<b>43.19 (2.11); 43.32<sup>bc</sup></b>	44.31 (1.21); 44.57	<b>45.18 (2.10); 45.42</b>
PT <sub>adj</sub> (CME) (°C) M (SD); Med	<b>43.15 (2.38); 43.25<sup>bcd</sup></b>	<b>44.40 (1.31); 44.60<sup>e</sup></b>	<b>45.01 (1.81); 45.60</b>

<sup>a</sup> globaler Gruppenvergleich durch Kruskal-Wallis-Test; Einzelvergleiche durch Median-Tests; n = 20 für alle Gruppen;  $\alpha_{\text{kor}}=0.05$ ; <sup>b</sup> globaler Gruppenvergleich signifikant; <sup>c</sup> signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen FMS und KG; <sup>d</sup> signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen FMS und URS; <sup>e</sup> signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen URS und KG. Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben. M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Med = Median.

### 5.3.2 Studie I, 1.2: Beziehungen zwischen somatosensorischen und nozizeptiven Schwellen (H1.2)

#### a) Vergleich der drei Hitzeschmerzschnellen $PT_{lim}$ , $PT_{adj}$ und $PT_{ton}$

Um die Beziehungen zwischen den thermo-nozizeptiven Schwellenmaßen zu überprüfen, wurde eine Messwiederholungsanalyse über die drei Schwellenmaße  $PT_{lim}$ ,  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  innerhalb jeder Gruppe und in der Gesamtgruppe berechnet (*Wilcoxon Signed Rank Test* über die paarweisen Differenzen zwischen den Parametern). Das Schwellenmaß  $PT_{adj}$ (CME) wurde nicht berücksichtigt, da es nicht wie die anderen Maße mit dem PATH-Tester MPI 100 erhoben wurde (vgl. 4.2.1). Diese Analyse gibt Aufschluss darüber, ob die Beziehungen der nozizeptiven Sensibilitätsmaße untereinander in allen drei Probandengruppen gleich sind oder nicht; so lassen sich eventuell bestehende Interaktionsmuster zwischen Syndrom und Schwellenmaß identifizieren. Um die Stärke der Zusammenhänge zu quantifizieren, wurden zusätzlich Zusammenhangsanalysen berechnet (*Spearman-Korrelationen*). Ebenfalls durch Spearman-Korrelationen wurden die Zusammenhänge zwischen Schmerzschnellen und thermischen Detektionsschnellen überprüft.

Wie aus Tabelle 9 zu ersehen ist, liegen die Werte der phasischen, mit der Grenzmethode erhobenen Schmerzschnelle  $PT_{lim}$  in den Gruppen der Patienten mit Rückenschmerzen und der Kontrollprobanden höher als die beiden Schmerzschnellen  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$ . Dieser Unterschied wird in der Gesamtgruppe signifikant (*Wilcoxon Signed Rank Test*;  $PT_{lim}/PT_{adj}$ :  $p = .003$ ,  $\alpha_{korrr} < 0.05$ ;  $PT_{lim}/PT_{ton}$ :  $p = .001$ ,  $\alpha_{korrr} < 0.05$ ). In der Gruppe der Fibromyalgiepatienten unterscheiden sich die nozizeptiven Schwellenmaße nicht, während bei den Patienten mit Rückenschmerzen  $PT_{lim}$  tendenziell höher liegt als beide anderen Schnellen (*Wilcoxon Signed Rank Test*;  $PT_{lim}/PT_{adj}$ :  $p = .033$ ,  $\alpha_{korrr} < 0.10$ ;  $PT_{lim}/PT_{ton}$ :  $p = .044$ ,  $\alpha_{korrr} < 0.10$ ). Bei den Kontrollprobanden findet sich ein Trend für den Unterschied zwischen  $PT_{lim}$  und  $PT_{adj}$  ( $p = .069$ ,  $\alpha_{korrr} < 0.10$ ). Die beiden Schwellenmaße  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  unterscheiden sich in keiner Gruppe signifikant von einander.

Diese Ergebnisse lassen in der Tat auf ein gruppenspezifisches Muster der thermonozizeptiven Sensibilitätsmaße schließen. Ähnlich wie es Kleinböhl et al. (1999) bei Patienten mit psychogen mitbedingten Kopfschmerz fanden, liegt bei den Fibromyalgiepatienten die in den anderen beiden Gruppen vorhandene Erhöhung der Schmerzschnelle  $PT_{lim}$  nicht vor (vgl. Abb. 14). Die

Unterschiede in den Gruppen URS und KG werden allerdings nicht signifikant; hier sind nur Trends festzustellen.

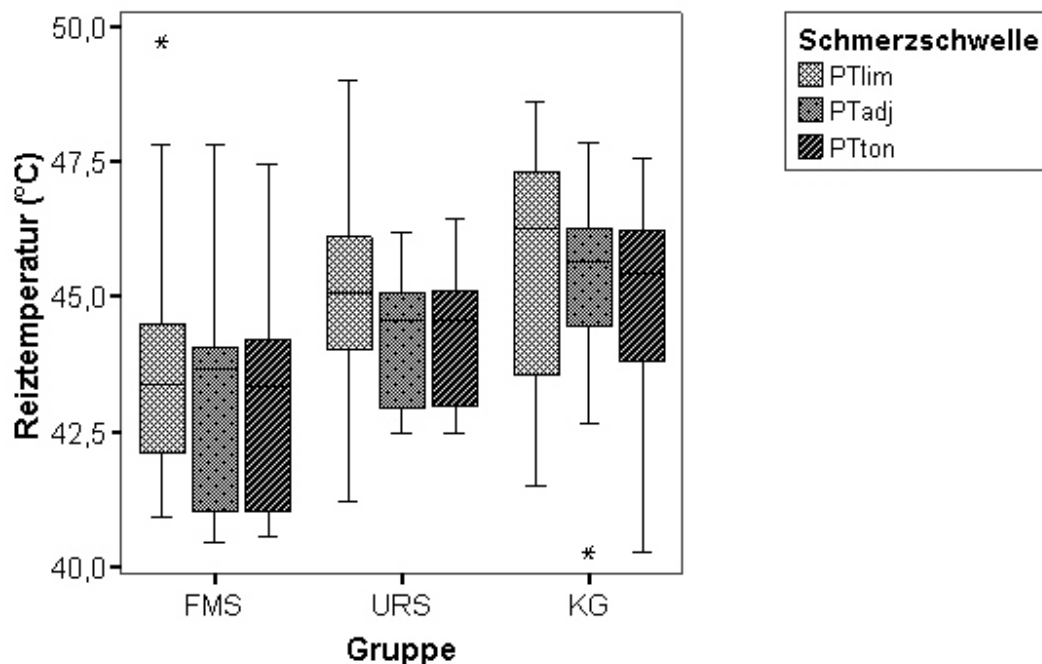


Abb.14: Darstellung der drei Hitzeschmerzschwellen  $PT_{lim}$ ,  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$ , aufgeteilt nach Gruppen.

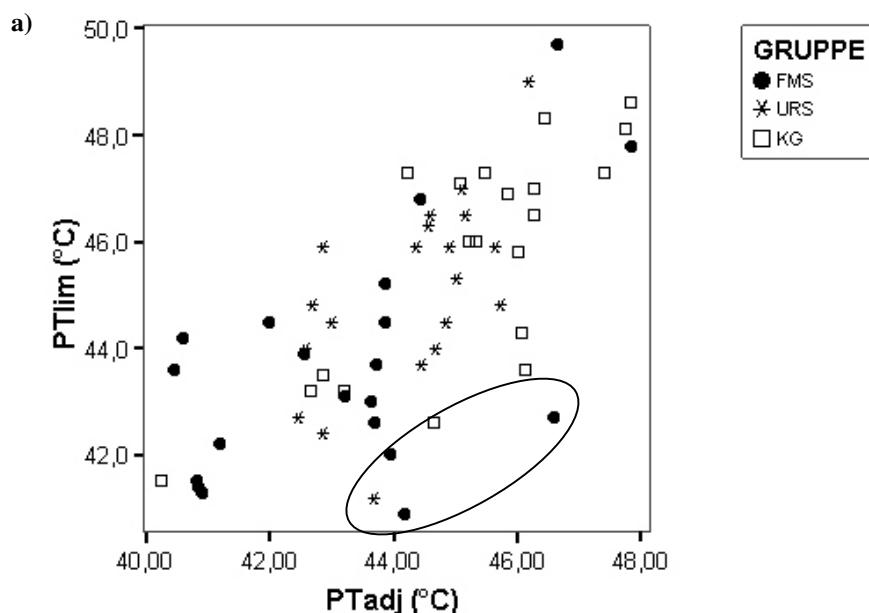
#### b) Zusammenhangsanalysen der Hitzeschmerzschwellen

Die absoluten Zusammenhänge zwischen den drei Maßen der thermo-nozizeptiven Sensibilität, die mit dem PATH-Tester MPI 100 (vgl. 4.2.1) erhoben wurden, sind sehr hoch. In allen drei Gruppen sowie in der Gesamtgruppe liegt eine hochsignifikante Korrelation der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  mit der tonischen Schmerzschwelle  $PT_{ton}$  vor (Spearman-Korrelationen: jeweils  $r_s > .90$ ,  $p < .001$ ,  $\alpha < 0.01$ ). Die Zusammenhänge dieser beiden Schwellen mit der nach dem Grenzverfahren erhobenen phasischen Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  ist niedriger, aber sowohl in der Gesamtgruppe als auch bei Kontrollprobanden und Patienten mit Rückenschmerzen immer noch hochsignifikant (jeweils  $r_s > .60$ ,  $p < .005$ ,  $\alpha < 0.01$ ). Eine Sonderstellung nehmen wieder die Fibromyalgiepatienten ein, bei denen die Korrelationen von  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  mit  $PT_{lim}$  nicht signifikant werden; hier sind nur Trends zu finden, und die Korrelationen sind deutlich niedriger als in den anderen beiden Gruppen ( $PT_{adj}/PT_{lim}$ :  $r_s = .39$ ,  $p$

## 5. Studie I

= .092,  $\alpha < 0.10$ ;  $PT_{\text{ton}} / PT_{\text{lim}}$ :  $r_S = .43$ ,  $p = .059$ ,  $\alpha < 0.10$ ). Die Schwelle  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$ , die mit der TSA 2001 (vgl. 4.2.1) erhoben wurde, korreliert dagegen nur in der Gesamtgruppe und in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten signifikant mit allen drei anderen Hitzeschmerzschwellen (Gesamtgruppe: jeweils  $r_S \geq .64$ ,  $p \leq .0001$ ,  $\alpha < 0.01$ ; Gruppe FMS: jeweils  $r_S \geq .66$ ,  $p \leq .002$ ,  $\alpha < 0.05$ ). In den anderen beiden Gruppen sind diese Zusammenhänge schwächer ausgeprägt. In der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen findet sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$  und  $PT_{\text{ton}}$  ( $r_S = .52$ ,  $p = .018$ ,  $\alpha < 0.05$ ) sowie ein tendenzieller Zusammenhang zwischen  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$  und  $PT_{\text{adj}}$  ( $r_S = .42$ ,  $p = .069$ ,  $\alpha < 0.10$ ). In der Gruppe der Kontrollprobanden liegt nur ein Trend für einen Zusammenhang  $PT_{\text{adj}}(\text{CME})$  und  $PT_{\text{ton}}$  vor ( $r_S = .40$ ,  $p = .086$ ,  $\alpha < 0.10$ ).

Die Zusammenhänge der drei mit den PATH-Tester 100 (vgl. 4.2.1) erhobenen thermischen Schmerzschwellen untereinander sind in Abb. 15a-c dargestellt. Die Korrelationskoeffizienten und exakten Wahrscheinlichkeiten der Zusammenhänge aller vier Schmerzschwellen sind in Tabelle F1 (Anhang F) aufgelistet.





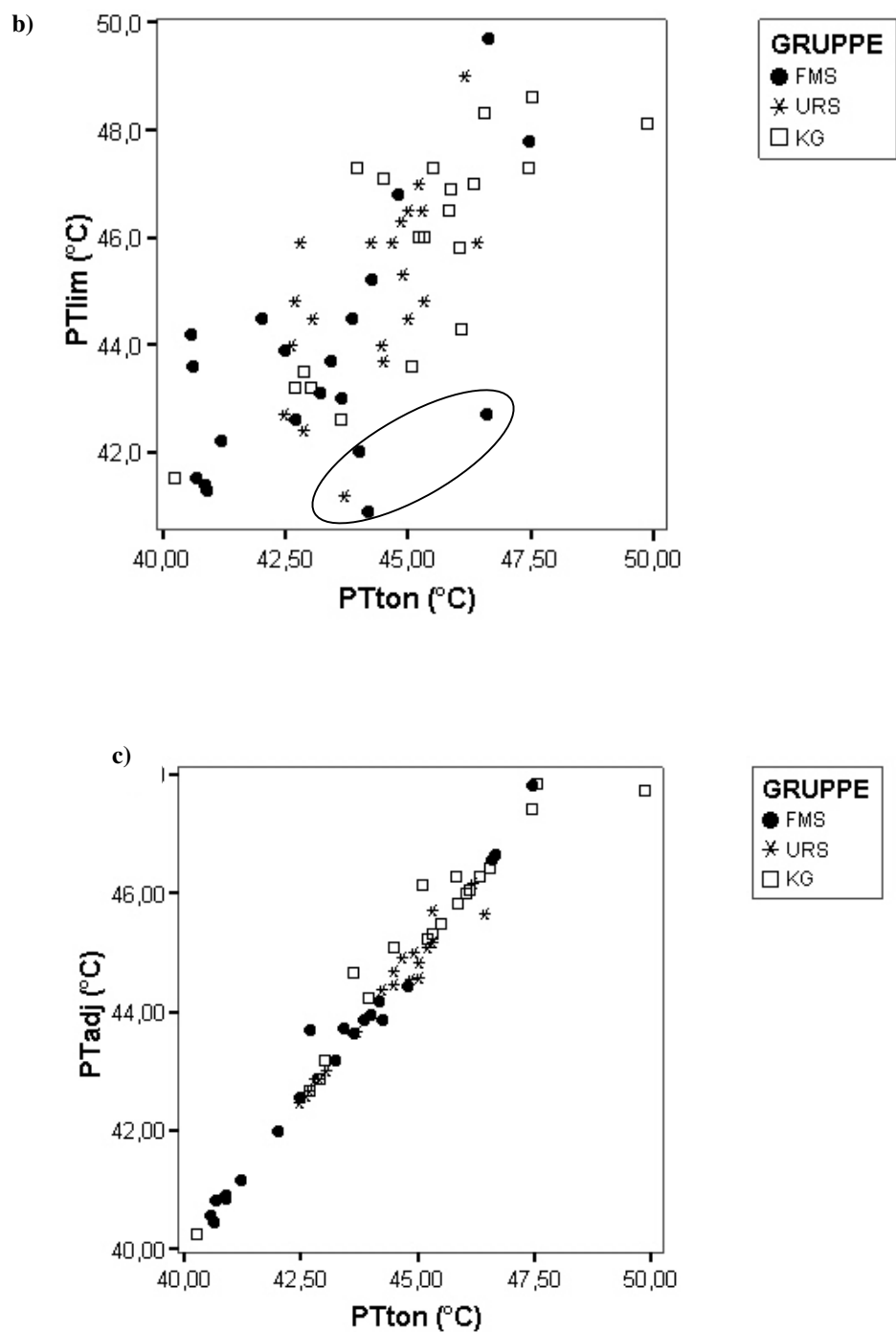


Abb. 15 a-c: Darstellung der Zusammenhänge zwischen nozizeptiven thermischen Sensibilitätsmaßen. a)  $PT_{lim}$  vs.  $PT_{adj}$ ; b)  $PT_{lim}$  vs.  $PT_{ton}$ ; c)  $PT_{adj}$  vs.  $PT_{ton}$ . Dargestellt sind die Einzelwerte in jeder Gruppe. Die schwarze Ellipse kennzeichnet die Fälle, bei denen  $PT_{lim}$  im Vergleich zu der jeweiligen anderen Schwelle deutlich reduziert ist.

## 5. Studie I

---

Unter den drei Schwellenmaßen, die mit dem gleichen Reizgerät (PATH-Tester MPI 100, vgl. 4.2.1) erhoben wurden, ist die nach der Grenzmethode erhobene phasische Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten auf zwei Arten auffällig. Zum einen liegt sie nicht, wie in den anderen beiden Gruppen und in der Gesamtgruppe, höher als die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  und die tonische Schmerzschwelle  $PT_{ton}$ ; zum anderen korreliert sie mit diesen auch nicht im gleichen Ausmaß. Eine genauere Betrachtung der Abbildungen 15a und 15b, in denen die Zusammenhänge zwischen  $PT_{lim}$  und  $PT_{adj}$  (15a) bzw. zwischen  $PT_{lim}$  und  $PT_{ton}$  (15b) dargestellt sind, zeigt, dass bei einigen Probanden  $PT_{lim}$  um mehrere Grad *niedriger* liegt als  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$ . Bei vier Probanden betrifft dies sowohl  $PT_{adj}$  als auch  $PT_{ton}$ ; es handelt es sich dabei um drei Fibromyalgiepatienten (Pb 16, Pb 17 und Pb 20) und einen Rückenschmerzpatienten (Pb 23) (vgl. Abb. 15a und 15b, markiert durch schwarze Ellipse). Diese Einzelfälle könnten sowohl die im Mittel niedrigere Schwelle  $PT_{lim}$  bei den Fibromyalgiepatienten als auch die niedrigeren Korrelationen mit den anderen Schwellen erklären. Tatsächlich führt ein Ausschluss der drei Fibromyalgiepatienten aus der Analyse in dieser Gruppe zu einer Annäherung der Korrelationen zwischen  $PT_{lim}$  und  $PT_{adj}$  sowie  $PT_{ton}$  an die Werte der anderen Gruppen ( $PT_{lim}/PT_{adj}$ :  $r_s = .59$ ,  $p = .011$ ,  $\alpha < 0.05$ ;  $PT_{lim}/PT_{ton}$ :  $r_s = .60$ ,  $p = .011$ ,  $\alpha < 0.05$ ); bei den Patienten mit Rückenschmerzen werden diese Korrelationen geringfügig niedriger, der Effekt ist jedoch zu vernachlässigen ( $PT_{lim}/PT_{adj}$ :  $r_s = .61$ ,  $p = .006$ ,  $\alpha < 0.01$ ;  $PT_{lim}/PT_{ton}$ :  $r_s = .64$ ,  $p = .004$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Wie erwartet bewirkt ein Ausschluss der genannten Probanden in beiden betroffenen Gruppen auch einen relativen Anstieg von  $PT_{lim}$  im Verhältnis zu den anderen beiden thermischen Schmerzschwellen. Sowohl bei Fibromyalgiepatienten als auch bei Patienten mit Rückenschmerzen liegt die nach der Grenzmethode erhobene phasische Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  jetzt signifikant höher als die beiden selbst eingestellten Schmerzschwellen  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  (*Wilcoxon Signed Rank Test*; jeweils  $p < .011$ ,  $\alpha_{korrr} < 0.05$ ). Damit sind die Unterschiede in den beiden Patientengruppen unter diesen Bedingungen deutlicher als in der Kontrollgruppe.

### c) Einflüsse psychologischer Variablen

Wie kommt es aber, dass einige Probanden im Gegensatz zu den meisten anderen diese Schwelle unter- und nicht überschätzen? Auf der Suche nach einer Erklärung wurden zunächst die ipsativen Differenzen zwischen  $PT_{lim}$  und  $PT_{adj}$  bzw.  $PT_{lim}$  und  $PT_{ton}$  berechnet; liegt  $PT_{lim}$

niedriger als die jeweilige andere Schwelle, erhält man einen negativen Wert. Diese Differenzen wurden in einem zweiten Schritt mit den Maßen für Chronifizierung (Dauer in Monaten, CPG-Grad), Depressivität (ADS Summenwert und Prozentrang), Ängstlichkeit (STAI Summenwert und Prozentrang) und Furcht-Vermeidung (FABQ Summenwert) nonparametrisch korreliert (*Spearman-Korrelationen*). Dabei zeigte sich in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten ein negativer Trend zwischen beiden Differenzmaßen und dem Summenwert des FABQ ( $PT_{lim} - PT_{adj}$ :  $r_s = -.51$ ,  $p = .074$ ,  $\alpha < 0.10$ ;  $PT_{lim} - PT_{ton}$ :  $r_s = -.51$ ,  $p = .072$ ,  $\alpha < 0.10$ ). Dies bedeutet, dass erhöhte Furcht-Vermeidungs-Werte mit negativen Differenzmaßen zusammenhängen, die ja, wie beschrieben, auf eine Unterschätzung von  $PT_{lim}$  im Vergleich zu den anderen Schwellen hinweisen. In der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen und in der Gesamtgruppe ist dies nicht zu beobachten. Während die Furcht-Vermeidungs-Neigung auf die Höhe der Schwellen insgesamt keinen Einfluss zu haben scheint (vgl. 5.3.4), verändert sich bei Fibromyalgiepatienten mit einem höheren Furcht-Vermeidungs-Wert offenbar das typische Muster zwischen den nozizeptiven Schwellenwerten. Zusammenhänge mit den anderen psychologischen Variablen oder der Schmerzchronifizierung liegen nicht vor.

Die in den Abbildungen 15 a) und b) auffallenden Probanden wurden auch einzeln auf ihren FABQ-Wert überprüft. Aufgrund der in 4.4 erwähnten Schwierigkeiten bei der Datenerhebung lag allerdings nur der Wert von Pb. 20 vor. Dieser Einzelwert ist hoch, erlaubt aber für sich keine weiteren Schlussfolgerungen.

d) Zusammenhangsanalysen der thermischen Detektionsschwellen untereinander und mit den Hitzeschmerzschwellen

Signifikante Zusammenhänge zwischen thermo-nozizeptiven Schwellen und thermischen Detektionsschwellen bestehen weder in der Gesamtgruppe noch in den einzelnen Gruppen. Wärme- und Kälteschwelle untereinander korrelieren in der Gesamtgruppe sowie in beiden Patientengruppen signifikant negativ (*Spearman-Korrelationen*;  $r_s < -.67$ ,  $p < .002$ ,  $\alpha < 0.05$ ); bei den Kontrollprobanden besteht nur ein negativer Trend ( $r_s = -.44$ ,  $p = .053$ ,  $\alpha < 0.10$ ). Letzteres Ergebnis ist durch eine einzelne Kontrollprobandin bedingt, die eine sehr hohe Kälteschwelle bei niedriger Wärmeschwelle angegeben hatte (Pb 42, vgl. Abb. 5, markiert durch schwarze Ellipse). Bei Ausschluss dieser Person gleicht sich die Korrelation der thermischen Detektionsschwellen den Werten in den anderen beiden Gruppen an. Die

## 5. Studie I

Korrelationskoeffizienten und exakten Wahrscheinlichkeiten sind in Tabelle F2 (Anhang F) nachzulesen. In Abbildung 16 sind die Zusammenhänge der thermischen Detektionsschwellen untereinander in den drei Gruppen als Streudiagramm dargestellt.

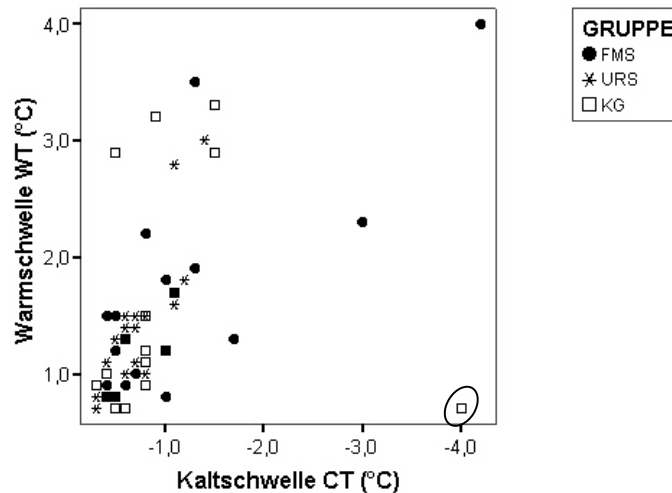


Abb. 16: Darstellung des Zusammenhangs der thermischen Detektionsschwellen. Dargestellt sind die Einzelwerte der Probanden (nach Gruppen getrennt). Die schwarze Ellipse kennzeichnet einen Ausreißer, der bei einer normalen Wärmeschwelle eine sehr hohe Kälteschwelle angab.

### **Fazit: Somatosensorische und nozizeptive Sensibilität bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden (H1.1 und H1.2)**

Es bleibt festzuhalten, dass sowohl Fibromyalgiepatienten als auch Patienten mit Rückenschmerzen hinsichtlich aller vier Maße der thermo-nozizeptiven Sensibilität niedrigere Werte (d. h. eine höhere Sensibilität) aufweisen als gesunde Kontrollprobanden, wobei die Schmerzschwellen der Fibromyalgiepatienten am niedrigsten liegen. Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz unterscheiden sich von beiden anderen Gruppen nur graduell. Im Gegensatz dazu finden sich bei den rein somatosensorischen thermischen Detektionsschwellen keine systematischen Gruppenunterschiede. Hypothese 1.1 wird also nicht widerlegt.

Gruppenspezifische Muster in der Ausprägung der thermo-nozizeptiven Schwellen sind erkennbar. Bei den Fibromyalgiepatienten findet man, anders als bei den anderen beiden Gruppen, eine Angleichung der drei Hitzeschmerzschwellen  $PT_{lim}$ ,  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  sowie eine Reduktion des Zusammenhangs der durch die Grenzmethode erhobenen Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  mit den anderen beiden Schmerzschwellen  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$ . Diese Befunde sind möglicherweise

durch nicht direkt wahrnehmungsbedingte psychologische Einflüsse zu erklären. Auch Hypothese 1.2 ist in diesem Zusammenhang nicht zu widerlegen.

Zwischen den drei mit dem PATH-Tester MPI 100 erhobenen Hitzeschmerzschwellen  $PT_{lim}$ ,  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  und der mit der TSA 2001 erhobenen Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  bestehen nur in der Gesamtgruppe sowie in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten sehr enge Zusammenhänge. In allen drei Gruppen bestehen enge Zusammenhänge zwischen den drei mit dem PATH-Tester MPI 100 erhobenen Hitzeschmerzschwellen sowie zwischen den beiden thermischen Detektionsschwellen. Maße der nozizeptiven und somatosensorischen Sensibilität sind dagegen unabhängig von einander.

### **5.3.3 Studie I, 1.3: Sensibilisierung bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden (Duale Sensibilisierungsprozedur und Kontinuierliche Größenschätzung)**

Die Ergebnisse der Dualen Sensibilisierungsprozedur DSM sind nach den Sensibilisierungsparametern  $\Delta T$  (behaviorales Sensibilisierungsmaß) und  $\Delta S$  (subjektives Sensibilisierungsmaß) zu unterteilen. Als Ergebnis der Kontinuierlichen Größenschätzung CME erhält man das subjektive Sensibilisierungsmaß  $\Delta CME$ . In allen drei Fällen wird Sensibilisierung bei tonischer Hitzereizung als Funktion der relativen Reiztemperatur betrachtet. Es wird erwartet, dass bei den beiden Patientengruppen eine stärkere Sensibilisierung zu finden ist als bei den gesunden Kontrollprobanden (H1.3). Für  $\Delta T$  und  $\Delta S$ , aber auch für  $\Delta CME$ , kann eine *Sensibilisierungsgerade* ermittelt werden; es handelt sich dabei um die lineare Regressionsgerade des betreffenden Parameters auf die relative Reiztemperatur (*Reizstufe*). Unterschiede in Lage und Steigung dieser Regressionsgeraden lassen auf Unterschiede in der perzeptiven Sensibilisierung schließen (H1.3). Eine in der Lage mehr zu höheren Sensibilisierungswerten verschobene Gerade zeigt eine allgemein höhere Sensibilisierungsneigung an, während eine größere Steigung der Geraden durch einen größeren Unterschied in der Sensibilisierung bei Reizen verschiedener Reiztemperatur bedingt wird (d.h. durch niedrigere Sensibilisierungswerte bei niedrigeren und höhere Werte bei höheren Reiztemperaturen). Um zu überprüfen, ob die Duale Sensibilisierungsprozedur und die Kontinuierliche Größenschätzung inhaltlich vergleichbar sind, wurde ein Vergleich der beiden subjektiven Sensibilisierungsmaße  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  vorgenommen.

Deskriptive statistische Parameter aller Sensibilisierungs- und Intensitätsmaße sind im Anhang G aufgeführt. Da die Temperatur der neun Reizstufen der DSM relativ zur individuellen

## 5. Studie I

---

Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  und die Temperatur der vier Reizstufen der CME relativ zur individuellen Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  festgelegt wird, musste zunächst überprüft werden, ob die absolute Reiztemperatur einen Einfluss auf Lage und Steigung der jeweiligen Sensibilisierungsgeraden hat (vgl. 4.6.2). Zur weiteren Kontrolle der Rahmenbedingungen wurden die absoluten Intensitätsmaße, die im Zusammenhang mit der DSM (AME, *Absolute Magnitude Estimation*) und der CME (CME, *Continuous Magnitude Estimation*) erhoben wurden, analysiert. Hierdurch wurde überprüft, ob tatsächlich, wie vorgesehen, bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur Festreiz 1-3 als nicht schmerzhaft, Festreiz 4 als gerade eben schmerzhaft und Festreize 5-9 als deutlich schmerzhaft wahrgenommen wurden. Bei der Kontinuierlichen Größenschätzung sollten die Festreize 1 und 2 als nicht schmerzhaft, die Festreize 3 und 4 als schmerzhaft empfunden werden.

### a) Abhängigkeit der Sensibilisierungsparameter von der Ausgangstemperatur

Um die Abhängigkeit der Sensibilisierungsmaße  $\Delta T$ ,  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  von der absoluten Reiztemperatur zu überprüfen, wurden folgende Berechnungen durchgeführt:

- Nonparametrische Korrelation (*Spearman-Korrelation*) von  $\Delta T$ ,  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  mit der absoluten Reiztemperatur auf jeder Reizstufe für die einzelnen Gruppen sowie für alle Probanden zusammen.

Bei signifikanten Korrelationen müsste von einem systematischen Zusammenhang zwischen der Ausgangstemperatur und der *Lage* der Sensibilisierungsgeraden ausgegangen werden;

- Nonparametrische Korrelation (*Spearman-Korrelation*) der *Steigung* der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta T$  und  $\Delta S$  mit der individuellen Schmerzschwelle  $PT_{adj}$ , von der die absolute Reiztemperatur auf jeder Reizstufe abhängig ist (vgl. 4.3.2), für die einzelnen Gruppen sowie für alle Probanden zusammen. Weiterhin nonparametrische Korrelation der Steigung der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta CME$  mit der individuellen Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$ , für die einzelnen Gruppen sowie für alle Probanden zusammen.

Bei signifikanten Korrelationen müsste von einem systematischen Zusammenhang zwischen der Ausgangstemperatur und der *Steigung* der Sensibilisierungsgeraden ausgegangen werden.

Nach Reizstufe getrennte Korrelationen der Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$  und  $\Delta S$  mit der absoluten Reiztemperatur wurden nicht signifikant. Korrelationen der Steigung der Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$  und  $\Delta S$  mit der Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  wurden weder in der Gesamtstichprobe noch in den einzelnen Gruppen signifikant. Für diese Parameter ist eine Verwendung der Originaldaten zu rechtfertigen, da kein systematischer Zusammenhang mit der absoluten Reiztemperatur vorliegt.

Nach Reizstufe getrennte Korrelationen des Sensibilisierungsmaßes  $\Delta CME$  mit der absoluten Reiztemperatur wurden in der Gesamtgruppe und in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten für die Reizstufen 3 und 4 (die den Reizstufen 6 und 8 bei der DSM entsprechen) signifikant (positive Zusammenhänge,  $\alpha < 0.05$ ). In den anderen beiden Gruppen liegen keine signifikanten Zusammenhänge der Sensibilisierungsparameter mit der absoluten Reiztemperatur auf einer der Reizstufen vor. Das gleiche Muster findet sich hinsichtlich der Zusammenhänge der Steigung der Sensibilisierungsgerade von  $\Delta CME$  mit der Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$ . Auch dieser Zusammenhang wurde zwar für die Gesamtgruppe, aber bei einer Betrachtung der einzelnen Gruppen nur für die Fibromyalgiepatienten signifikant (positive Zusammenhänge,  $\alpha < 0.05$ ).

Da auch für das Sensibilisierungsmaß  $\Delta CME$  keine für alle Gruppen einheitlichen systematischen Einflüsse der absoluten Reiztemperatur vorliegen, werden auch in diesem Fall die Originaldaten verwendet. Allerdings muss man die Zusammenhänge zwischen Reiztemperatur und Sensibilisierung bei den schmerzhaften Reizstufen in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten bei der Interpretation berücksichtigen. Tabellarische Auflistungen der exakten Werte finden sich in Anhang H.

#### b) Kontrolle der relativen Schmerzhaftigkeit

Die absoluten Temperaturen der Reizstufen der Dualen Sensibilisierungsprozedur (DSM) und der Kontinuierlichen Größenschätzung (CME) werden jeweils anhand einer individuellen Schmerzschwelle festgelegt, die mit dem gleichen Reizgerät erhoben wurde ( $PT_{adj}$ , PATH-Tester MPI 100 für DSM;  $PT_{adj}(CME)$ , TSA 2001 für CME). Für jeden Probanden entsprach Reizstufe 4 der DSM der Schwelle  $PT_{adj}$ ; die Reizstufen 1-3 sollten demnach unterhalb, die Reizstufen 5-9 oberhalb der subjektiven Schmerzschwelle liegen. Die vier Reizstufen der CME (1-4) entsprachen den Reizstufen 1, 2, 6 und 8 der DSM, wobei hier die Schwelle  $PT_{adj}(CME)$  zugrunde gelegt wurde. Hier sollten also die Reizstufen 1 und 2 unterhalb, die Reizstufen 3 und 4 oberhalb der subjektiven Schmerzschwelle liegen.

## 5. Studie I

---

Für die Erhebung der absoluten Intensitätsmaße beider Prozeduren (AME, *Absolute Magnitude Estimation* für die DSM und CME, *Continuous Magnitude Estimation* für CME) wurde eine vergleichbare Skala verwendet, die von 0 (Markierung „kein Schmerz“) über 40 (Markierung „gerade eben schmerzhaft“) bis 100 (Markierung „sehr starker Schmerz“) reichte (vgl. 4.3.2). Die Werte dieser Skala sollten also bei allen Reizstufen unterhalb der subjektiven Schmerzschwelle (1-3 bei der DSM bzw. 1 und 2 bei der CME) im nicht schmerzhaften Bereich (unter 40) liegen, bei Reizstufe 4 der DSM die Markierung 40 erreichen und bei allen höheren Reizstufen im schmerzhaften Bereich (über 40) liegen. Diese Beziehung wurde durch lineare Regression der absoluten Intensitätseinschätzungen AME bzw. CME auf die Reizstufe untersucht.

Die Regressionsgleichungen sind in den Tabellen 10a und 10b nachzulesen. Die lineare Beziehung zwischen Reizstufen und Intensitätseinschätzungen ist in allen Bedingungen hochsignifikant. Aus den Gleichungen in Tabelle 10a ist abzuleiten, dass bei Reizstufe 4 der Dualen Sensibilisierungsprozedur in allen drei Gruppen ungefähr ein Wert von 40 auf der absoluten Intensitätsskala AME eingestellt wurde (vgl. auch Abb. 5a-c). Für die CME dagegen gilt, dass in den Gruppen der Fibromyalgie- und Patienten mit Rückenschmerzen schon bei Reiz 2 eine Intensität von ca. 40 auf der absoluten Intensitätsskala CME angegeben wurde (vgl. Tab. 10b, Abb 17d-f). Bei einer Betrachtung der Abbildungen 17d-f fällt die deutlich größere Streuung der CME-Werte auf.

Bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur kann also davon ausgegangen werden, dass die Unterteilung der Festreize in schmerzhaft und nicht schmerzhaft durch die Festlegung der relativen Schmerzhaftigkeit anhand der individuellen Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  erfolgreich war. Bei der Interpretation der Ergebnisse der CME ist zu berücksichtigen, dass in den beiden Patientengruppen schon der zweite Reiz ungefähr in Höhe der Schmerzschwelle liegt. Nicht vernachlässigt werden darf auch der Umstand, dass die absolute Intensitätseinschätzung nach der tonischen Reizung erfolgte - im Falle der CME wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit die Einstellung am Schluss des Reizes gewählt - und der Einfluss von Sensibilisierung oder Habituation in die Einschätzungen mit eingeht.



**Tab. 10a: Lineare Regressionsanalyse für AME auf die Reizstufe**

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F (DF <sub>num</sub> ; DF <sub>den</sub> )	p <sup>a</sup>
Gesamt <sup>b</sup>	AME = 20.23 + 5.59 x Reizstufe	232.14 (1; 528)	< .0001**
FMS <sup>c</sup>	AME = 19.24 + 5.86 x Reizstufe	97.26 (1; 168)	< .0001**
URS <sup>d</sup>	AME = 23.09 + 5.47 x Reizstufe	68.34 (1; 178)	< .0001**
KG <sup>d</sup>	AME = 18.32 + 5.46 x Reizstufe	72.09 (1; 178)	< .0001**

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die linearen Regressionsfunktionen; <sup>b</sup> n = 59; <sup>c</sup> n = 19; <sup>d</sup> n = 20; \*\* =  $\alpha_{\text{korr}} < 0.01$ . Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben. DF<sub>num</sub> = Zählerfreiheitsgrade; DF<sub>den</sub> = Nennerfreiheitsgrade.

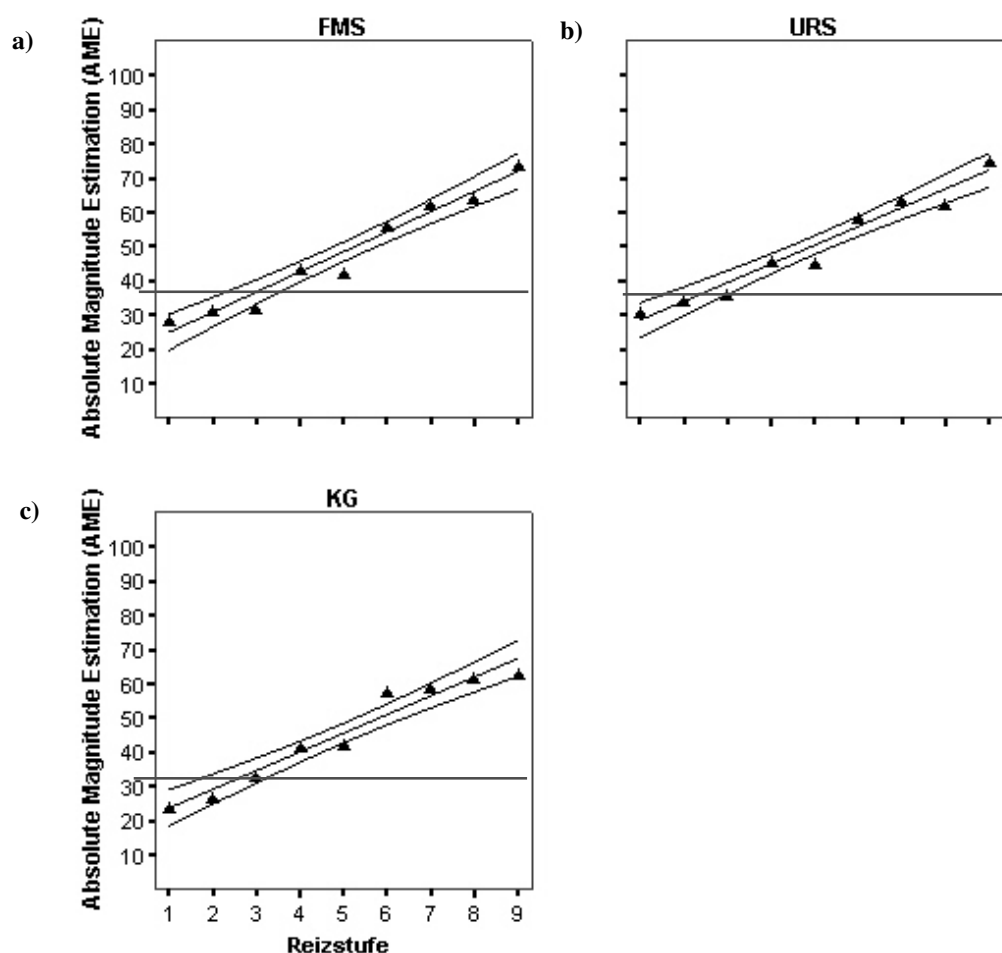


Abb. 17a-c: Lineare Regression von AME auf die relative Reiztemperatur (Reizstufe). a) FMS, b) URS, c) KG. Abgebildet sind die gemittelten AME-Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgerade sowie Konfidenzintervalle (95%).

## 5. Studie I

**Tab. 10b: Lineare Regressionsanalyse für CME auf die Reizstufe**

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F (DF <sub>num</sub> ;DF <sub>den</sub> )	p <sup>a</sup>
Gesamt <sup>b</sup>	CME = -0.45 + 19.92 x Reizstufe	1098.96 (1; 921)	< .0001**
FMS <sup>c</sup>	CME = 3.83 + 19.75 x Reizstufe	346.42 (1; 315)	< .0001**
URS <sup>d</sup>	CME = 1.60 + 19.50 x Reizstufe	428.47 (1; 301)	< .0001**
KG <sup>d</sup>	CME = -6.97 + 20.54 x Reizstufe	371.21 (1; 301)	< .0001**

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die linearen Regressionsfunktionen; <sup>b</sup> n = 58; <sup>c</sup> n = 20; <sup>d</sup> n = 19; \*\* =  $\alpha < 0.01$ . Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben. DF<sub>num</sub> = Zählerfreiheitsgrade; DF<sub>den</sub> = Nennerfreiheitsgrade.

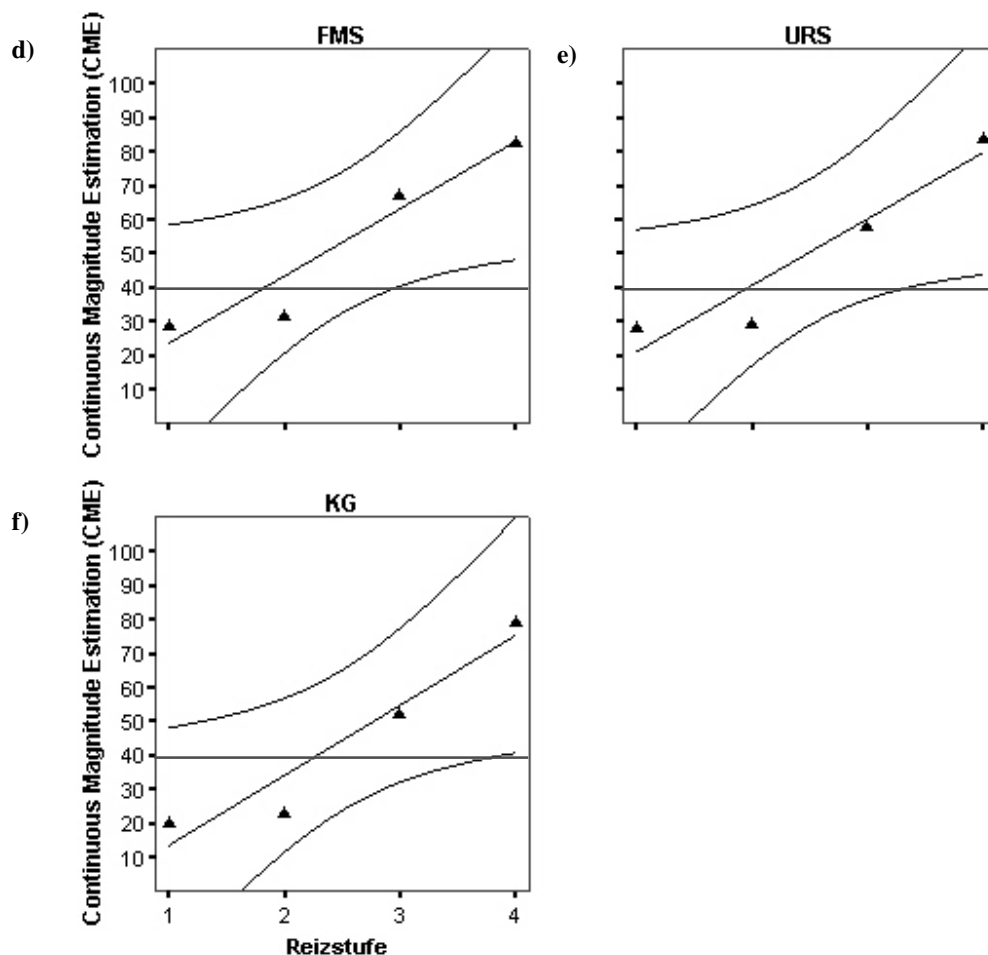


Abb. 17d-f: Lineare Regression von CME auf die relative Reiztemperatur (Reizstufe). a) FMS, b) URS, c) KG. Abgebildet sind die gemittelten CME-Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgerade sowie Konfidenzintervalle (95%).

### c) Behaviorales Sensibilisierungsmaß $\Delta T$ (DSM)

Das Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$  wird in der Dualen Sensibilisierungsprozedur durch die nach der tonischen Reizung erfolgende Neuanpassung der Reiztemperatur an die subjektive Anfangstemperatur im Merkintervall ermittelt. Negative  $\Delta T$ -Werte zeigen eine Sensibilisierung an (vgl. 4.3.2). Zum Vergleich von  $\Delta T$  über die neun Reizstufen hinweg sowie zwischen den Gruppen wurde eine Messwiederholungsanalyse (*Mixed Model-Analyse*) mit der Reizstufe als Wiederholungsfaktor und der Gruppenzugehörigkeit als Gruppenfaktor durchgeführt (vgl. Tab. 11a). Zur genauen Beschreibung des Zusammenhangs zwischen  $\Delta T$  und Reizstufe wurden zusätzlich lineare Regressionsanalysen berechnet (vgl. Tab. 11b). In Abb 18a–c sind die gemittelten  $\Delta T$ -Werte pro Festreizstufe sowie die linearen Regressionsfunktionen von  $\Delta T$  auf die Festreizstufe gruppenweise abgebildet.

In der Messwiederholungsanalyse existiert ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Reizstufe“, der den Einfluss des Festreizes (1-9) beschreibt ( $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Das bedeutet, dass die  $\Delta T$ -Werte abhängig von der Reizstufe variieren, die Sensibilisierung also von der Reizstufe abhängig ist. Die Art der Abhängigkeit ist in der Trendanalyse beschrieben. Weder der Haupteffekt des Faktors „Gruppe“ noch die Interaktion zwischen Reizstufe und Gruppe sind signifikant (vgl. Tab. 11a). Ersteres ist ein Indikator für Gruppenunterschiede hinsichtlich der Lage der Sensibilisierungsgeraden, die demnach vernachlässigt werden können.

Bei einer Betrachtung der Trendkontraste zeigt sich ein differenzierteres Bild. Über alle Probanden hinweg liegt ein eindeutiger linearer Trend über den Faktor „Reizstufe“ vor ( $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.01$ ). Die Darstellung der  $\Delta T$ -Sensibilisierung als lineare Funktion der relativen Reiztemperatur ist daher gerechtfertigt; Trends höherer Ordnung konnten nicht gefunden werden. Eine lineare Regressionsanalyse bestätigt den angesichts der prozeduralen Bedingungen zu erwartenden signifikanten negativen Zusammenhang zwischen  $\Delta T$  und Reizstufe;  $\Delta T$  nimmt bei steigender Reizstufe ab ( $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.01$ ; vgl. Tab. 11b). Während sich die gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich des linearen Trends über den Faktor „Reizstufe“ signifikant sowohl von den Fibromyalgiepatienten ( $p = .016$ ,  $\alpha_{\text{kor}} < 0.05$ ) als auch von den Patienten mit Rückenschmerzen ( $p = .012$ ,  $\alpha_{\text{kor}} < 0.05$ ) unterscheiden, sind zwischen den beiden Patientengruppen keine Unterschiede feststellbar (vgl. Tab. 11a). Die Steilheit der Sensibilisierungsgeraden unterscheidet folglich zwischen gesunden Kontrollprobanden und Schmerzpatienten, nicht aber zwischen den beiden Patientengruppen. Die Regressionsanalyse

## 5. Studie I

lässt erkennen, dass in beiden Patientengruppen eine größere Steigung Regressionsfunktion vorliegt als in der gesunden Kontrollgruppe. Bei den Kontrollprobanden ist diese Regressionsfunktion nicht signifikant (vgl. Tab. 11b und Abb. 18a-c).

Es bleibt festzuhalten, dass bezüglich des behavioralen Sensibilisierungsmaßes  $\Delta T$  eine stärkere perzeptive Sensibilisierung bei den Schmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zu finden ist. Allerdings sind die Sensibilisierungsgeraden der Patienten nur in ihrer Steigung, nicht aber in ihrer Lage von denen der Kontrollprobanden verschieden. Die Patienten reagieren demnach stärker auf Veränderung der relativen Temperatur, sensibilisieren aber nicht, wie von Kleinböhl et al. (1999) berichtet, bereits bei geringeren Temperaturen. Anders als bei Kleinböhl et al. (1999) ist auch bei den Kontrollprobanden eine substantielle Sensibilisierung zu beobachten (vgl. Abb. 18c). In allen drei Gruppen schneidet die Sensibilisierungsgerade den Nullpunkt der  $\Delta T$ -Skala ungefähr bei einer relativen Reiztemperatur von  $0^{\circ}\text{C}$ , d. h. der individuellen Schmerzschwelle  $PT_{\text{adj}}$ . Die Beobachtung von Severin et al. (1985), dass unterhalb der Schmerzschwelle Habituation, oberhalb der Schmerzschwelle Sensibilisierung vorliegt (vgl. 2.3.3), trifft hier also für alle drei Gruppen zu.

**Tab. 11a: Messwiederholungsanalyse für das Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$**

	<b>DF<sub>num</sub></b>	<b>DF<sub>den</sub></b>	<b>F-Wert</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>Effekt</b>				
Reizstufe	8	455	8.07	<b>&lt; .0001**</b>
Gruppe	2	57	0.39	.678
Reizstufe x Gruppe	16	455	0.74	.757
<b>Lineare Trendkontraste<sup>b</sup></b>				
Reizstufe	1	455	60.17	<b>&lt; .0001**</b>
Reizstufe x Gruppe (FMS vs. KG)	1	455	5.86	<b>.016*</b>
Reizstufe x Gruppe (KG vs. URS)	1	455	6.41	<b>.012*</b>
Reizstufe x Gruppe (FMS vs. URS)	1	455	0.01	.912

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die Haupteffekte und Interaktionen der Mixed-Model-Analyse; n = 20 für alle Gruppen; <sup>1</sup>(Trend) =  $\alpha_{\text{korrt}} < 0.10$ , \* =  $\alpha_{\text{korrt}} < 0.05$ , \*\* =  $\alpha_{\text{korrt}} < 0.001$ ; <sup>b</sup> Trends höherer Ordnung werden nicht signifikant. Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben.

DF<sub>num</sub> = Zählerfreiheitsgrade, DF<sub>den</sub> = Nennerfreiheitsgrade.

Tab. 11b: Lineare Regressionsanalyse für  $\Delta T$  auf die Reizstufe

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F (DF <sub>num</sub> ; DF <sub>den</sub> )	p <sup>a</sup>
Gesamt <sup>b</sup>	$\Delta T = 0.21 - 0.05 \times \text{Reizstufe}$	40.94 (1; 537)	< .0001**
FMS <sup>c</sup>	$\Delta T = 0.21 - 0.06 \times \text{Reizstufe}$	16.27 (1; 177)	< .0001**
URS <sup>c</sup>	$\Delta T = 0.29 - 0.06 \times \text{Reizstufe}$	38.96 (1; 178)	< .0001**
KG <sup>c</sup>	$\Delta T = 0.11 - 0.02 \times \text{Reizstufe}$	2.82 (1; 178)	.095 <sup>t</sup>

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die linearen Regressionsfunktionen; <sup>b</sup> n = 60; <sup>c</sup> n = 20; <sup>t</sup>(Trend) =  $\alpha < 0.10$ , \*\* =  $\alpha < 0.01$ . Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben.

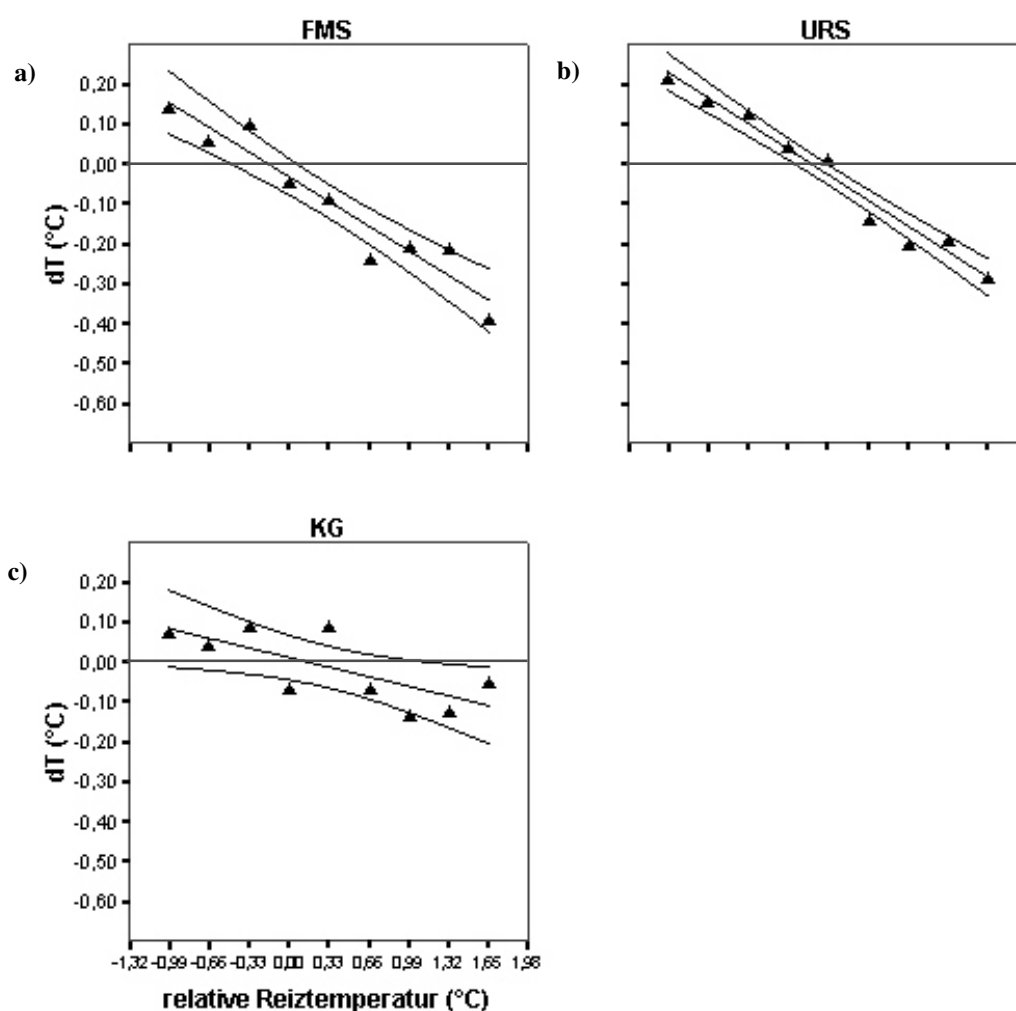


Abb. 18a-c: Lineare Regression von  $\Delta T$  (dT) auf die relative Reiztemperatur (Reizstufe). a) FMS, b) URS, c) KG. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta T$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgerade sowie Konfidenzintervalle (95%).

### d) Subjektives Sensibilisierungsmaß $\Delta S$

Das Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  wird durch die Einschätzung der Temperaturveränderung relativ zur subjektiven Anfangstemperatur nach der tonischen Reizung ermittelt. Positive  $\Delta S$ -Werte zeigen also eine Sensibilisierung an (vgl. 4.3.2). Für die Untersuchung von Gruppenunterschieden und Trends hinsichtlich  $\Delta S$  wurde analog zu c) vorgegangen. Die Haupteffekte über Gruppe und Reizstufe, Interaktionen und Trendkontraste wurden durch eine Messwiederholungsanalyse (*Mixed Model-Analyse*) berechnet (vgl. Tab. 12a). Die Beziehung zwischen  $\Delta S$  und Reizstufe wird durch lineare Regressionsanalysen genau beschrieben (vgl. Tab. 12b). Eine gruppenweise graphische Darstellung der gemittelten  $\Delta S$ -Werte pro Reizstufe sowie der linearen Regressionsgeraden sind in Abbildung 19a-c zu finden. Dabei ist zu beachten, dass  $\Delta T$  und  $\Delta S$  gegenläufig sind; während bei  $\Delta T$  negative Werte Sensibilisierung und positive Werte Habituation anzeigen, weisen bei  $\Delta S$  positive Werte auf Sensibilisierung und negative Werte auf Habituation hin. Zum Zweck der besseren Vergleichbarkeit wurde in Abbildung 19a-c die y-Achse umgepolt.

Auch hier wurde in der Messwiederholungsanalyse nur der Haupteffekt „Reizstufe“ signifikant ( $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.01$ ), nicht aber der Haupteffekt für die Gruppenzugehörigkeit oder der Interaktionseffekt zwischen Reizstärke und Gruppe. Es gibt also einen Unterschied in den  $\Delta S$ -Werten auf den verschiedenen Reizstufen, nicht aber einen Gruppenunterschied in der Lage der Sensibilisierungsgeraden. Die Beobachtung, dass keine der Gruppen durch eine Sensibilisierung bei niedrigeren Temperaturen auffällt, gilt daher auch für  $\Delta S$ .

Über den Faktor „Reizstufe“ zeigt sich, ebenso wie bei  $\Delta T$ , ein eindeutiger linearer Trend; auch die Beziehung zwischen Reizstufe und  $\Delta S$  kann also durch die lineare Regressionsanalyse ausreichend beschrieben werden. Wieder liegen keine signifikanten Trends höherer Ordnung vor. Die lineare Regressionsanalyse bestätigt den erwarteten positiven Zusammenhang zwischen  $\Delta S$  und Reiztemperatur;  $\Delta S$  nimmt bei steigender Reiztemperatur zu ( $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.01$ ; vgl. Tab. 12b). Der lineare Trend über den Faktor „Reizstufe“ unterscheidet signifikant zwischen Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollprobanden ( $p < .005$ ,  $\alpha_{\text{korr}} < 0.05$ ; vgl. Tab. 12a). Anders als bei  $\Delta T$  unterscheiden sich Patienten mit Rückenschmerzen und gesunde Kontrollprobanden jedoch nur tendenziell ( $p < .089$ ,  $\alpha_{\text{korr}} < 0.10$ ; vgl. Tab. 12a). Die beiden Gruppen der Schmerzpatienten unterscheiden sich wiederum nicht. Die Steigung der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta S$  trennt also zwischen gesunden Kontrollprobanden und

---

Fibromyalgiepatienten, nicht aber zwischen den beiden Patientengruppen und nur tendenziell zwischen Kontrollprobanden und Patienten mit Rückenschmerzen. Die Regressionsanalyse lässt erkennen, dass bezüglich der Steigung der Regressionsfunktionen ein ähnliches Muster vorliegt wie hinsichtlich der Hitzeschmerzschwellen; die Steigung ist am höchsten bei Fibromyalgiepatienten und am geringsten bei gesunden Kontrollprobanden. Die linearen Regressionsfunktionen sind in allen drei Gruppen hochsignifikant (vgl. Tab. 12b und Abb. 19a-c).

Die Ergebnisse hinsichtlich des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta S$  sind also denen des behavioralen Maßes  $\Delta T$  sehr ähnlich. Auch hier findet man eine verstärkte perzeptive Sensibilisierung bei den Schmerzpatienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden, aber wieder nur im Vergleich der Steigungen der Sensibilisierungsgeraden. Auch hier hat eine Variation der relativen Reiztemperatur bei den Schmerzpatienten eine größere Auswirkung, sie sensibilisieren aber nicht bei geringeren Temperaturen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind weniger groß als bei  $\Delta T$ . Nur der Unterschied zwischen Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollprobanden ist ausgeprägt. Die Regressionsfunktionen aller drei Gruppen werden signifikant; hier liegt also eine deutliche perzeptive Sensibilisierung auch bei den Kontrollprobanden vor.

Der deutlichste Unterschied zu den Ergebnissen von  $\Delta T$  ist bei einer Betrachtung der Abbildungen 19a-c zu erkennen. In allen drei Gruppen schneidet die Sensibilisierungsgerade den Nullpunkt der  $\Delta S$ -Skala bei bereits bei Temperaturen deutlich *unterhalb* der subjektiven Schmerzschwelle  $PT_{adj}$ . Sowohl Schmerzpatienten als auch Kontrollprobanden sensibilisierten hier also schon bei nicht schmerzhaften Temperaturen. Während dieses Phänomen bei Schmerzpatienten bereits von Kleinböhl et al. (1999) berichtet wird, ist es bei gesunden Kontrollprobanden unerwartet.

## 5. Studie I

**Tab. 12a: Messwiederholungsanalyse für das Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$**

Effekt	DF <sub>num</sub>	DF <sub>den</sub>	F-Wert	p <sup>a</sup>
Reizstufe	8	447	20.84	<.0001**
Gruppe	2	56	0.49	.613
Reizstufe x Gruppe	16	447	0.89	.575
<b>Lineare Trendkontraste<sup>b</sup></b>				
Reizstufe	1	447	153.93	< .0001**
Reizstufe x Gruppe (FMS <sup>c</sup> vs. KG <sup>d</sup> )	1	447	7.96	.005*
Reizstufe x Gruppe (KG vs. URS <sup>d</sup> )	1	447	2.90	.089 <sup>t</sup>
Reizstufe x Gruppe (FMS vs. URS)	1	447	1.31	.254

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die Haupteffekte und Interaktionen; <sup>t</sup>(Trend) =  $\alpha_{\text{korr}} < 0.10$ , \* =  $\alpha_{\text{korr}} < 0.05$ , \*\* =  $\alpha_{\text{korr}} < 0.01$ ; <sup>b</sup> Trends höherer Ordnung werden nicht signifikant; <sup>c</sup> n = 19; <sup>d</sup> n = 20. Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben. DF<sub>num</sub> = Zählerfreiheitsgrade, DF<sub>den</sub> = Nennerfreiheitsgrade.

**Tab. 12b: Lineare Regressionsanalyse für  $\Delta S$  auf die Reizstufe**

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F (DF <sub>num</sub> ; DF <sub>den</sub> )	p <sup>a</sup>
Gesamt <sup>b</sup>	$\Delta S = -0.18 + 0.07 \times \text{Reizstufe}$	106.32 (1; 528)	< .0001**
FMS <sup>c</sup>	$\Delta S = -0.23 + 0.09 \times \text{Reizstufe}$	63.03 (1; 168)	< .0001**
URS <sup>d</sup>	$\Delta S = -0.21 + 0.08 \times \text{Reizstufe}$	43.92 (1; 178)	< .0001**
KG <sup>d</sup>	$\Delta S = -0.10 + 0.05 \times \text{Reizstufe}$	14.91 (1; 178)	.0002**

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die linearen Regressionsfunktionen; <sup>b</sup> n = 59; <sup>c</sup> n = 19; <sup>d</sup> n = 20; \*\* =  $\alpha < 0.01$ . Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben.



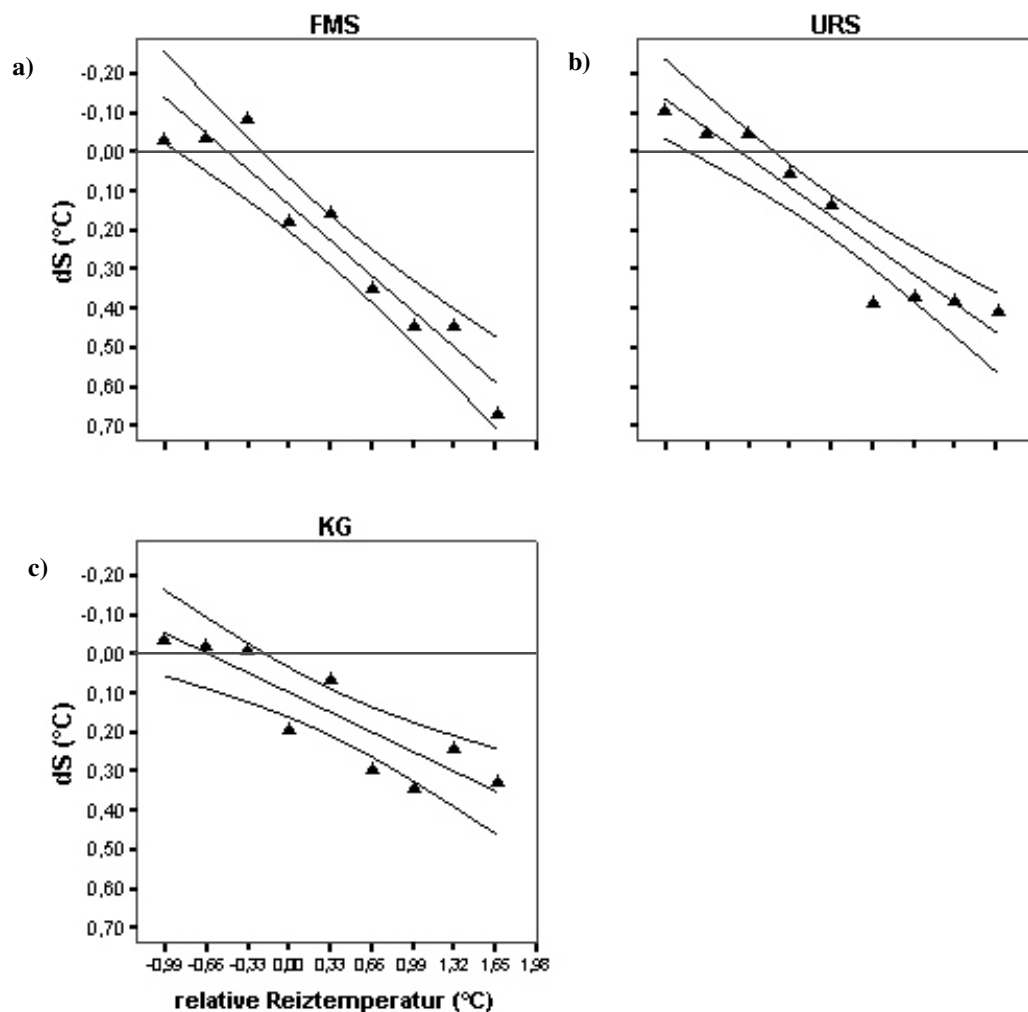


Abb. 19a-c: Lineare Regression von  $\Delta S$  (dS) auf die relative Reiztemperatur (Reizstufe). a) FMS, b) URS, c) KG. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta S$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgerade sowie Konfidenzintervalle (95%).

#### e) Kontinuierliche Größenschätzung CME: $\Delta CME$

##### *Messwiederholungsanalyse und lineare Regressionsanalyse von $\Delta CME$*

Das Sensibilisierungsmaß  $\Delta CME$  wird durch die Differenz des Absoluten Intensitätsmaßes CME am Ende und am Anfang der tonischen Reizung ermittelt ( $\Delta CME = CME_2 - CME_1$ , vgl. 4.3.3). Positive  $\Delta CME$ -Werte zeigen eine Sensibilisierung an. Auch für die Untersuchung von Gruppenunterschieden und Trends hinsichtlich  $\Delta CME$  wurde analog zu c) und d) vorgegangen, indem die Haupteffekte über die Faktoren „Gruppe“ und „Reizstufe“, Interaktionen und Trendkontraste durch eine Messwiederholungsanalyse (*Mixed Model-Analyse*) berechnet wurden.

## 5. Studie I

---

(vgl. Tab. 13a). Die Beziehungen zwischen  $\Delta$ CME und Reizstufe wurde durch lineare Regressionsanalysen beschrieben (vgl. Tab. 13b). Abb. 20a-c zeigt die gruppenweise lineare Regression von  $\Delta$ CME auf die relative Reiztemperatur. Dabei sind die gemittelten  $\Delta$ CME-Werte pro Reizstufe sowie die linearen Regressionsfunktionen von  $\Delta$ CME auf die Reizstufe gruppenweise abgebildet. Auch bei Abbildung 20a-c wurde die y-Achse so dargestellt, dass eine abfallende Regressionsgerade auf zunehmende Sensibilisierung hindeutet; die Abbildungen sind mit den entsprechenden Abbildungen für  $\Delta$ T und  $\Delta$ S vergleichbar.

Auch in der Messwiederholungsanalyse für  $\Delta$ CME wird der Haupteffekt „Reizstufe“ hochsignifikant, der in diesem Fall den Einfluss der Reizstufen 1-4 beschreibt, die den Festreizen 1, 2, 7 und 8 der Dualen Sensibilisierungsprozedur entsprechen ( $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.01$ ). Die Ausprägung von  $\Delta$ CME ist demnach von der Reizstufe abhängig. Auch für dieses Sensibilisierungsmaß liegt weder ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Gruppe“ noch ein signifikanter Effekt für die Interaktionen zwischen Reizstärke und Gruppe vor (vgl. Tab. 13a). Die Lage der Sensibilisierungsgeraden unterscheidet sich also im Gruppenvergleich nicht.

Die Trendanalyse zeigt, dass wie bei  $\Delta$ T und  $\Delta$ S auch bei  $\Delta$ CME über alle Probanden hinweg ein eindeutiger linearer Trend über den Faktor „Reizstufe“ vorliegt ( $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Wiederum lässt sich eine Darstellung des Sensibilisierungsmaßes als lineare Funktion der Reizstufe rechtfertigen. Die Beziehung zwischen  $\Delta$ CME und relativer Reiztemperatur enthält jedoch auch nichtlineare Anteile, was durch einen signifikanten quadratischen Trend über den Faktor „Reizstufe“ erkennbar ist ( $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Trends höherer Ordnung sind nicht nachweisbar.

Die lineare Regressionsanalyse lässt einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen  $\Delta$ CME und Reizstufe erkennen, was bedeutet, dass bei höheren Reizstufen höhere  $\Delta$ CME-Werte vorliegen ( $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.01$ ; vgl. Tab. 13b). Allerdings lassen sich weder hinsichtlich des linearen Trends noch hinsichtlich des quadratischen Trends über den Faktor „Reizstufe“ Gruppenunterschiede identifizieren. Lediglich zwischen Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollprobanden besteht ein tendenzieller Unterschied hinsichtlich des linearen Trends ( $p = .083$ ,  $\alpha_{\text{kor}} < 0.10$ ) (vgl. Tab. 13a). Dieser ist allerdings, wie man anhand der Regressionsgleichungen erkennen kann, auf eine höhere Steigung der Regressionsfunktion in der Kontrollgruppe zurückzuführen (vgl. Tab. 13b und Abb. 20a-c). Falls man also überhaupt von Gruppenunterschieden in den Ergebnissen der Sensibilisierungsprozedur CME reden kann, ist die Sensibilisierung bei den Kontrollprobanden hier am stärksten ausgeprägt. Da dieses Ergebnis den Ergebnissen der Sensibilisierungsprozedur DSM widerspricht, wurden die Daten auf

Extremwerte einzelner Probanden überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung sind weiter unten beschrieben (s. u.).

**Tab. 13a: Messwiederholungsanalyse für das Sensibilisierungsmaß  $\Delta$ CME**

	<b>DF<sub>num</sub></b>	<b>DF<sub>den</sub></b>	<b>F-Wert</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>Effekt</b>				
Reizstufe	3	872	40.25	< .0001**
Gruppe	2	872	0.78	.461
Reizstufe x Gruppe	6	872	0.99	.429
<b>Lineare Trendkontraste:</b>				
Reizstufe	1	872	103.29	< .0001**
Reizstufe x Gruppe (FMS <sup>b</sup> vs. KG <sup>c</sup> )	1	872	3.02	.083 <sup>t</sup>
Reizstufe x Gruppe (KG vs. URS <sup>c</sup> )	1	872	1.76	.184
Reizstufe x Gruppe (FMS vs. URS)	1	872	0.20	.656
<b>Quadratische Trendkontraste<sup>d</sup>:</b>				
Reizstufe	1	872	16.21	< .0001**
Reizstufe x Gruppe (FMS vs. KG)	1	872	0.18	.670
Reizstufe x Gruppe (KG vs. URS)	1	872	0.71	.401
Reizstufe x Gruppe (FMS vs. URS)	1	872	1.56	.212

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die Haupteffekte und Interaktionen. <sup>t</sup>(Trend) =  $\alpha_{\text{kor}} < 0.10$ , \* =  $\alpha_{\text{kor}} < 0.05$ , \*\* =  $\alpha_{\text{kor}} < 0.01$ ; <sup>b</sup> n = 20; <sup>c</sup> n = 19; <sup>d</sup> Trends höherer Ordnung werden nicht signifikant. Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben. DF<sub>num</sub> = Zählerfreiheitsgrade, DF<sub>den</sub> = Nennerfreiheitsgrade.

**Tab. 13b: Lineare Regressionsanalyse für  $\Delta$ CME auf die Reizstufe**

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F (DF <sub>num</sub> ; DF <sub>den</sub> )	p <sup>a</sup>
Gesamt <sup>b</sup>	$\Delta$ CME = -5.14 + 3.72 x Reizstufe	107.97 (1; 921)	< .0001**
FMS <sup>c</sup>	$\Delta$ CME = -2.92 + 3.04 x Reizstufe	31.37 (1; 315)	< .0001**
URS <sup>d</sup>	$\Delta$ CME = -4.63 + 3.48 x Reizstufe	55.96 (1; 301)	< .0001**
KG <sup>d</sup>	$\Delta$ CME = -7.97 + 4.67 x Reizstufe	33.55 (1; 301)	< .0001**

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die linearen Regressionsfunktionen; <sup>b</sup> n = 58; <sup>c</sup> n = 20; <sup>d</sup> n = 19; \*\* =  $\alpha < 0.01$ . Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben.

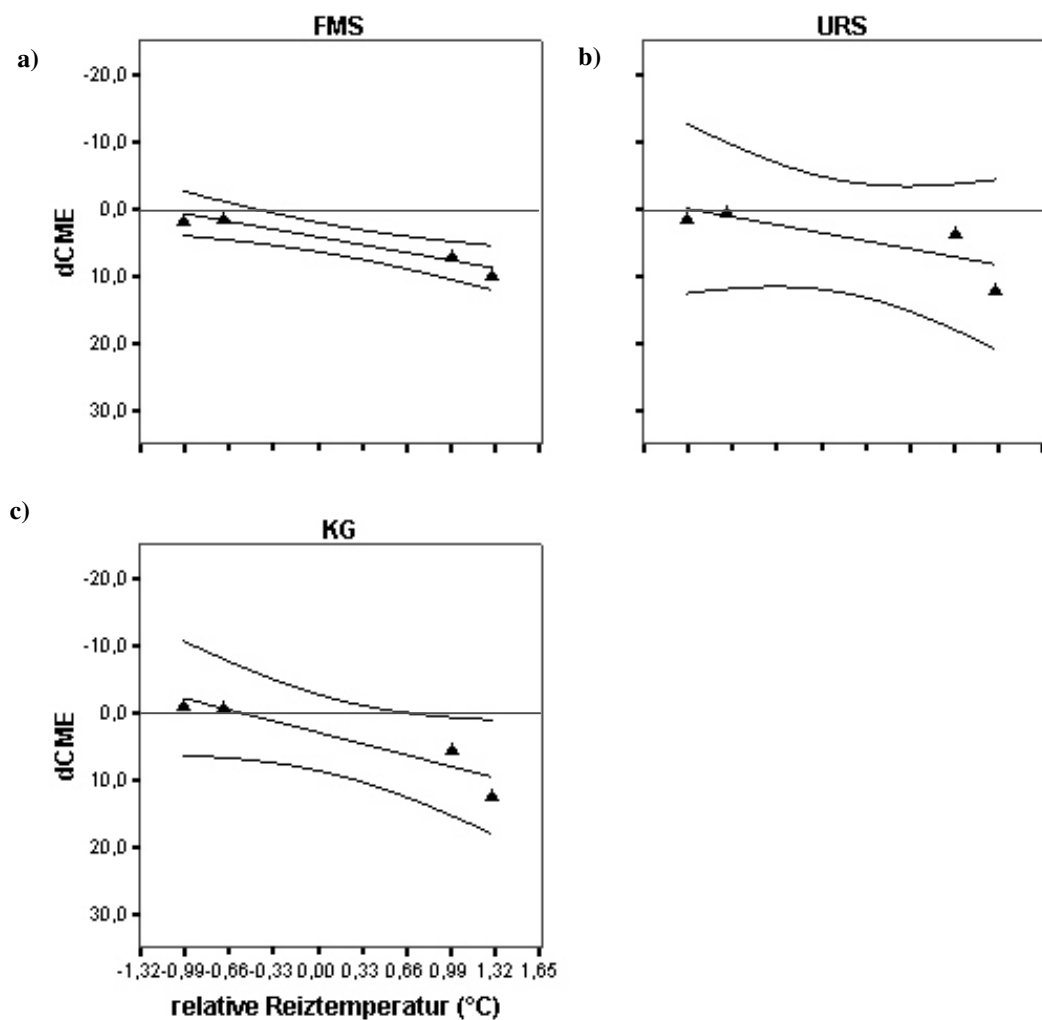


Abb. 20a-c: Lineare Regression von  $\Delta$ CME (dCME) auf die relative Reiztemperatur (Reizstufe). a) FMS, b) URS, c) KG. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta$ CME-Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgerade sowie Konfidenzintervalle (95%).

### Reanalyse der Daten des Sensibilisierungsmaßes $\Delta CME$ nach Ausschluss eines Probanden

In Abbildung 20d sind die  $\Delta CME$ -Rohwerte der einzelnen Probanden in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden als Streudiagramm dargestellt. Dabei fallen die Werte eines einzelnen Kontrollprobanden auf (Pb. 50, schwarzes Dreieck), der im Gegensatz zu allen anderen Probanden eine sehr starke Sensibilisierung zeigt. Eine Überprüfung der Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  bei diesem Probanden ergab, dass sie höher liegt als bei allen anderen Kontrollprobanden ( $47.7^{\circ}C$ ), woraus folgt, dass dieser Proband von allen Kontrollprobanden die höchste absolute Reiztemperatur dargeboten bekam. Für diese Person lag zudem noch die Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  für einen zweiten Messzeitpunkt, nämlich für Studie II vor. Diese zweite Schwelle  $PT_{adj}(CME)$  liegt um  $3.1^{\circ}C$  niedriger ( $44.6^{\circ}C$ ).

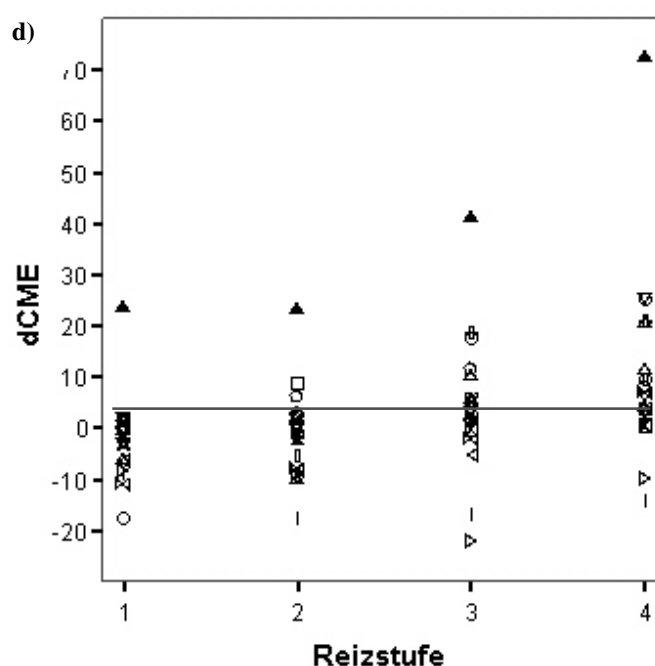


Abb. 20d: Für jede Reizstufe gemittelte  $\Delta CME$ -Werte (dCME) für jeden Probanden der Kontrollgruppe. Die Einschätzungen des Probanden 50 (schwarzes Dreieck) liegen weit oberhalb der Werte der anderen Probanden.

Die Vermutung liegt also nahe, dass der Proband die Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$ , die beim ersten Messzeitpunkt erhoben wurde, überschätzte. Aus diesem Grund wurde die Analyse des Sensibilisierungsmaßes  $\Delta CME$  ein zweites Mal ohne die Werte dieses Probanden durchgeführt.

## 5. Studie I

---

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 13c und 13d dargestellt, wobei in Tabelle 13d nur die Regressionsgleichungen der Kontrollprobanden und der Gesamtgruppe verändert sind, zum Vergleich aber alle Gruppen nochmals dargestellt wurden. Abbildung 20e zeigt die veränderte graphische Darstellung der linearen Regression von  $\Delta\text{CME}$  auf die Reizstufe in der Kontrollgruppe; die anderen beiden Gruppen wurden auch hier zum Vergleich mit berücksichtigt. Zwei wesentliche Unterschiede zu der vorangegangenen Analyse sind festzustellen. Erstens wird neben dem Haupteffekt über den Faktor „Reizstufe“ nun auch der Haupteffekt über den Faktor „Gruppe“ signifikant ( $p = .0006$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Dies bedeutet, dass es nun signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der *Lage* der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta\text{CME}$  gibt. Aus Tabelle 13d und Abbildung 20e wird ersichtlich, dass die Sensibilisierungsgerade der Kontrollprobanden nun im Bereich deutlich niedrigerer  $\Delta\text{CME}$ -Werte liegt als die Sensibilisierungsgeraden der anderen beiden Gruppen. Die Sensibilisierung in der Gruppe der Kontrollprobanden ist absolut gesehen, wenn man den Probanden 50 ausschließt, also deutlich geringer als in den Gruppen der Schmerzpatienten.

Der zweite Unterschied betrifft die linearen Trendkontraste. Der tendenzielle Unterschied in der Steigung der Sensibilisierungsgeraden zwischen Fibromyalgiepatienten und Kontrollprobanden besteht in dieser Berechnung nicht mehr. Gruppenunterschiede hinsichtlich der Steigung der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta\text{CME}$  sind hier, anders als bei  $\Delta\text{T}$  und  $\Delta\text{S}$ , nicht zu erkennen.

Da eine Überschätzung der Schwelle  $\text{PT}_{\text{adj}}(\text{CME})$  von Proband 50 vermutet wird, wurde zusätzlich überprüft, ob ein Ausschluss dieses Probanden die Ergebnisse von Studie 1.1 und 1.2 grundlegend verändert. Dies ist nicht der Fall. Der Ausschluss der hohen Schwelle  $\text{PT}_{\text{adj}}(\text{CME})$  von Proband 50 verändert zwar die deskriptiven statistischen Werte der Gruppe der Kontrollprobanden - die Schwelle wird verringert -, die Ergebnisse der Berechnungen zu Studie 1.1 und 1.2 verändern sich jedoch nur unwesentlich. An den Signifikanzen verändert sich nichts.

**Tab. 13c: Messwiederholungsanalyse für das Sensibilisierungsmaß  $\Delta$ CME, ohne Pb. 50**

Effekt	DF <sub>num</sub>	DF <sub>den</sub>	F-Wert	p <sup>a</sup>
Reizstufe	3	856	46.21	< .0001**
Gruppe	2	856	7.45	.0006**
Reizstärke x Gruppe	6	856	0.88	.508
<b>Lineare Trendkontraste :</b>				
Reizstufe	1	856	118.97	< .0001**
Reizstufe x Gruppe (FMS <sup>b</sup> vs. KG <sup>c</sup> )	1	856	1.29	.256
Reizstufe x Gruppe (KG vs. URS <sup>d</sup> )	1	856	0.42	.516
Reizstufe x Gruppe (FMS vs. URS)	1	856	0.26	.608
<b>Quadratische Trendkontraste<sup>e</sup>:</b>				
Reizstufe	1	856	18.09	< .0001**
Reizstufe x Gruppe (FMS vs. KG)	1	856	0.01	.942
Reizstufe x Gruppe (KG vs. URS)	1	856	1.90	.170
Reizstufe x Gruppe (FMS vs. URS)	1	856	2.07	.151

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die Haupteffekte und Interaktionen. <sup>l</sup>(Trend) =  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.10$ , \* =  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.05$ , \*\* =  $\alpha_{\text{korrr}} < 0.01$ ; <sup>b</sup> n = 20; <sup>c</sup> n = 18; <sup>d</sup> n = 19; <sup>e</sup> Trends höherer Ordnung werden nicht signifikant. Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben. DF<sub>num</sub> = Zählerfreiheitsgrade, DF<sub>den</sub> = Nennerfreiheitsgrade.

**Tab. 13d: Lineare Regressionsanalyse für  $\Delta$ CME auf die Reizstufe, ohne Pb. 50**

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F (DF <sub>num</sub> ; DF <sub>den</sub> )	p <sup>a</sup>
Gesamt <sup>b</sup>	$\Delta\text{CME} = -5.21 + 3.492x \text{ Reizstufe}$	121.25 (1; 905)	< .0001**
FMS <sup>c</sup>	$\Delta\text{CME} = -2.92 + 3.04 x \text{ Reizstufe}$	31.37 (1; 315)	< .0001**
URS <sup>d</sup>	$\Delta\text{CME} = -4.63 + 3.48 x \text{ Reizstufe}$	55.96 (1; 301)	< .0001**
KG <sup>e</sup>	$\Delta\text{CME} = -8.36 + 4.00 x \text{ Reizstufe}$	40.88 (1; 285)	< .0001**

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die linearen Regressionsfunktionen; <sup>b</sup> n = 58; <sup>c</sup> n = 20; <sup>d</sup> n = 19; <sup>e</sup> n = 18; \*\* =  $\alpha < 0.01$ . Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben.

## 5. Studie I

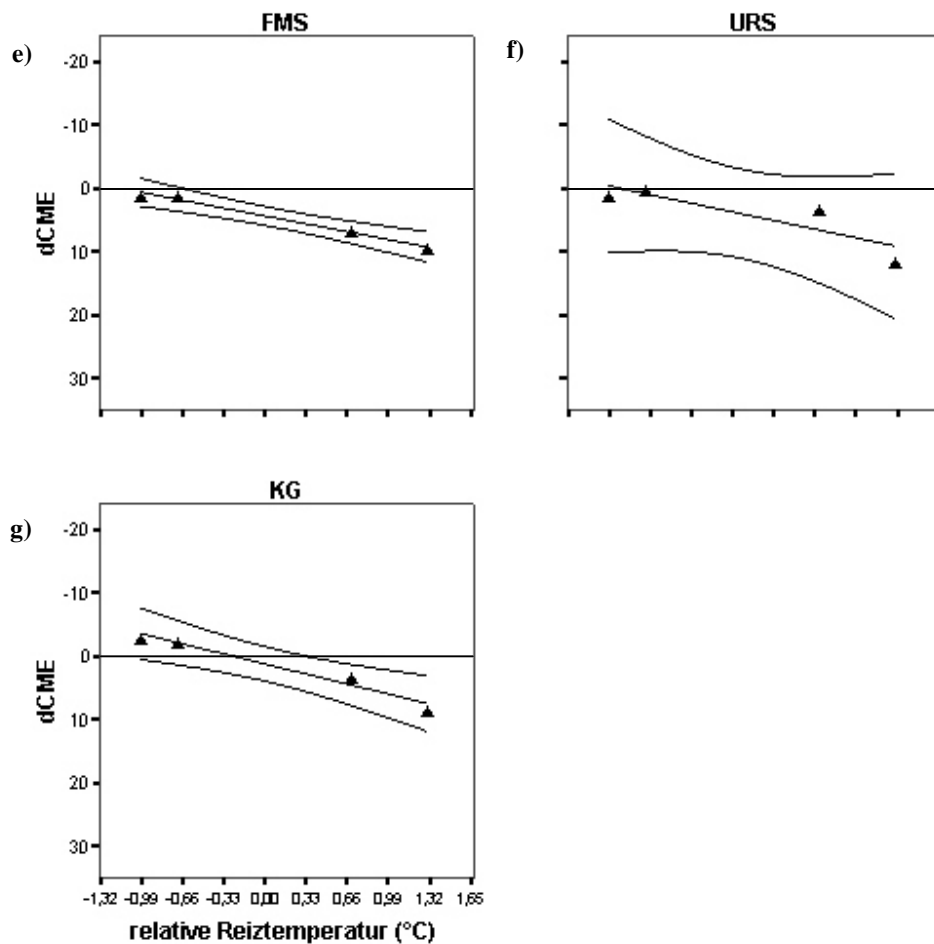


Abb. 20e-g: Lineare Regression von  $\Delta CME$  (dCME) auf die relative Reiztemperatur; Ausschluss von Pb. 50. a) FMS, b) URS, c) KG. Abgebildet sind die gemittelten  $\Delta CME$ -Werte pro Reizstufe, die lineare Regressionsgerade sowie Konfidenzintervalle (95%). Im Vergleich zu den Abbildungen 8 a-c ist nur die Grafik für die Kontrollgruppe verändert, aus der Proband 50 ausgeschlossen wurde.

Hinsichtlich des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta CME$  sieht man also zunächst einmal keine Gruppenunterschiede. Werden die Extremwerte eines einzelnen Kontrollprobanden ausgeschlossen, so werden Gruppenunterschiede hinsichtlich der Lage, nicht aber der Steigung der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta CME$  signifikant. In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Ergebnisse der Kontinuierlichen Größenschätzung von denen der Dualen Sensibilisierungsprozedur. Allerdings deuten sowohl die Unterschiede in der Steigung der Sensibilisierungsgeraden, die für  $\Delta T$  und  $\Delta S$  zu finden sind, als auch die Unterschiede in der Lage der Sensibilisierungsgeraden bei  $\Delta CME$ , auf eine schwächer ausgeprägte Sensibilisierung bei den Kontrollprobanden hin.



## f) Vergleich der Prozeduren DSM und CME

Um zu überprüfen, ob mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur DSM und der Kontinuierlichen Größenschätzung CME vergleichbare subjektive Sensibilisierungsmaße erhoben werden, wurden die beiden Maße  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  direkt mit einander verglichen. Beide Maße wurden durch eine z-Transformation standardisiert (Mittelwert = 0, Standardabweichung = 1), daraufhin wurde der Zusammenhang von  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  in der Gesamtgruppe sowie in den einzelnen Gruppen ermittelt. Nur die Festreize der DSM, die auch in der CME verwendet wurden - d. h. 1, 2, 6 und 8 - wurden einbezogen. Pro Gruppe standen die Werte von 19 Probanden zur Verfügung, da in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten bei einem Probanden keine  $\Delta S$ -Werte vorlagen (vgl. 5.3.2d) und in den Gruppen der Patienten mit Rückenschmerzen und Kontrollprobanden jeweils bei einem Probanden der Wert für  $\Delta CME$  fehlte (vgl. 5.3.2e). Aufgrund der großen Anzahl der Einzelwerte, die in die Analyse eingehen (4 Werte pro Proband, d. h.  $3 \cdot [4 \cdot 19] = 3 \cdot 76 = 228$  Werte), wurden hier parametrische Korrelationen (*Pearson's Produkt-Moment-Korrelationen*) verwendet.

In der Gesamtgruppe lässt sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den beiden standardisierten subjektiven Sensibilisierungsmaßen erkennen ( $r_{pm} = .21$ ,  $p = .001$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Allerdings ist die absolute Korrelation nicht hoch. Eine getrennte Betrachtung der drei Gruppen zeigt, dass dieser Zusammenhang nur in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen vorliegt ( $r_{pm} = .39$ ,  $p = .0005$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Weder in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten noch in der Gruppe der Kontrollprobanden liegen signifikante Zusammenhänge zwischen  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  vor (vgl. Tab. 14).

Die Korrelationen sind in Tabelle 14 dargestellt. Abbildung 21 a-d zeigt die Beziehung zwischen  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  in allen drei Gruppen in Streudiagrammen. Bei einer getrennten Betrachtung der Zusammenhänge zwischen  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  auf den vier Reizstufen durch *Spearman-Korrelationen* ändern sich die Ergebnisse nicht. Lediglich in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen auf Reizstufe 2 liegt eine signifikante negative Korrelation zwischen  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  vor ( $r_s = -.53$ ,  $p = .019$ ,  $\alpha < 0.05$ , vgl. Tab. 14).

## 5. Studie I

**Tab. 14: Pearson's Produkt-Moment-Korrelationen von  $\Delta S$  mit  $\Delta CME$  (z-standardisiert)**

Festreiz		Gruppe			
		Gesamt	FMS	URS	KG
Alle Stufen	$r_{pm}(\Delta S, \Delta CME)^a$	.21	.11	.39	.14
	$n^b$	228	76	76	76
	$p^c$	<b>.001**</b>	.346	<b>.0005**</b>	.216
Stufe 1	$r_s(\Delta S, \Delta CME)^d$	-.06	.08	-.02	.33
	$n$	57	19	19	19
	$p$	.648	.753	.943	.162
Stufe 2	$r_s(\Delta S, \Delta CME)$	-.25	-.38	.25	-.53
	$n$	57	19	19	19
	$p$	.060 <sup>t</sup>	0.104	.312	<b>.019*</b>
Stufe 3 (CME)/ 6 DSM)	$r_s(\Delta S, \Delta CME)$	.04	-.23	.07	.25
	$n$	57	19	19	19
	$p$	.791	.355	.789	.304
Stufe 4 (CME)/ 8 DSM)	$r_s(\Delta S, \Delta CME)$	.05	.14	-.03	.04
	$n$	57	19	19	19
	$p$	.692	.562	.915	.881

<sup>a</sup> Korrelationskoeffizient (Produkt-Moment-Korrelation); <sup>b</sup> Gruppengröße:  $n = 19$  für jede Gruppe; <sup>c</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die Korrelationen; <sup>d</sup> Korrelationskoeffizient (Spearman-Korrelation); <sup>t</sup>(Trend) =  $\alpha < 0.10$ ; \* =  $\alpha < 0.05$ ; \*\* =  $\alpha < 0.01$ . Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben.

Aufgrund dieser geringen Zusammenhänge kann nicht davon ausgegangen werden, dass die beiden subjektiven Sensibilisierungsmaße  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  vergleichbar sind. Insbesondere in den Gruppen der Fibromyalgiepatienten und der Kontrollprobanden ist die Vergleichbarkeit der beiden Maße nicht gegeben. In der Gesamtgruppe sowie bei den Patienten mit Rückenschmerzen bestehen zwar signifikante Korrelationen zwischen  $\Delta S$  und  $\Delta CME$ , die absoluten Werte des Korrelationskoeffizienten  $r$  sind aber auch hier niedrig.

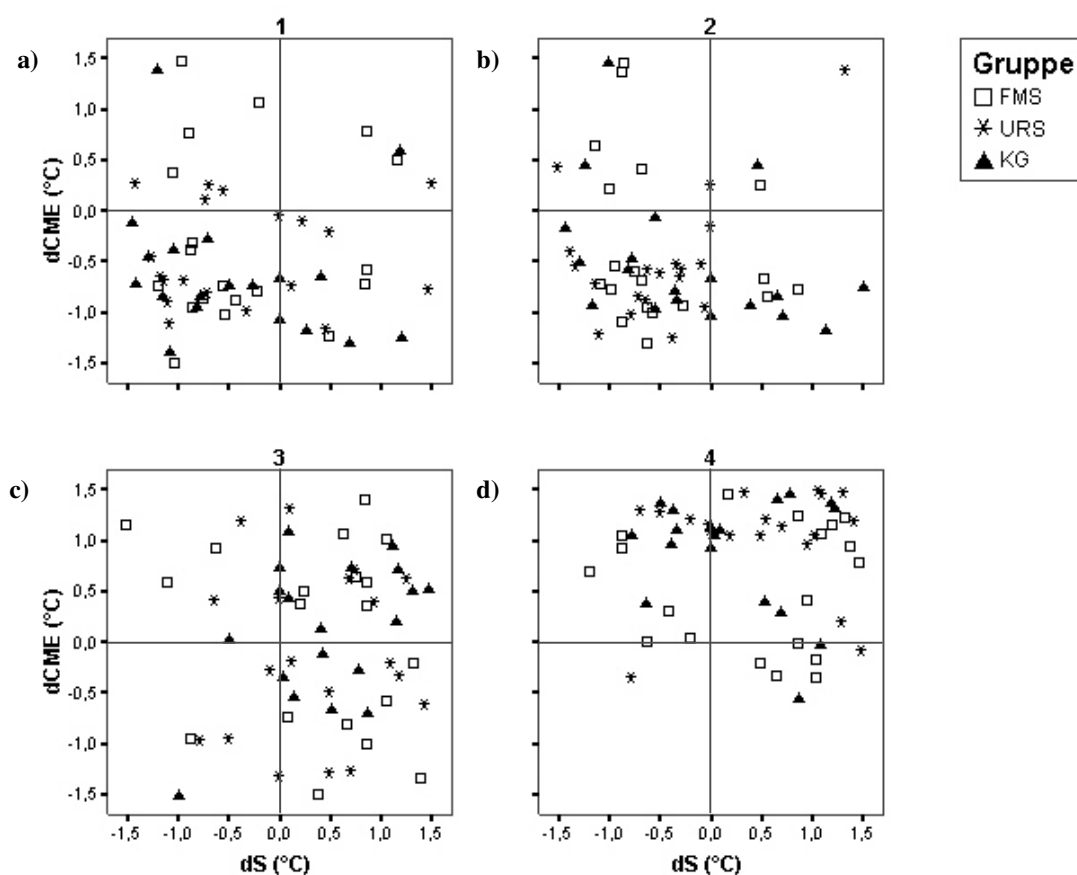


Abb. 21a-d: Zusammenhänge der Sensibilisierungsmaße  $\Delta S$  (dS) und  $\Delta CME$  (dCME) in den drei Gruppen. a) Reizstufe 1; b) Reizstufe 2; c) Reizstufe 6 (DSM) bzw. 4 (CME); Reizstufe 8 (DSM) bzw. 4 (CME). Dargestellt sind die z-transformierten Werte pro Proband.

### Fazit: Sensibilisierung bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden (H1.3)

In beiden verwendeten Sensibilisierungsprozeduren ist, wie in Hypothese 1.3 postuliert, eine stärkere Sensibilisierung der Schmerzpatienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden nachzuweisen. Insbesondere Fibromyalgiepatienten unterscheiden sich in dieser Hinsicht von der Kontrollgruppe signifikant. Allerdings sind substantielle Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Dualen und der Kontinuierlichen Größenschätzung zu beobachten. Während die Gruppenunterschiede in der Dualen Sensibilisierungsprozedur, anders als in der Studie von Kleinböhl et al. (1999), nur die Steigung der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta T$  und  $\Delta S$  betreffen, ist bei der Kontinuierlichen Größenschätzung nur die Lage der Sensibilisierungsgerade von  $\Delta CME$  bei den Schmerzpatienten verändert. Ein direkter Vergleich der subjektiven

## 5. Studie I

---

Sensibilisierungsmaße beider Prozeduren zeigt, dass zwischen den Ergebnissen der Dualen Sensibilisierungsprozedur und der Kontinuierlichen Größenschätzung nur geringe Zusammenhänge bestehen.

### **5.3.4 Studie I, 1.4: Vergleich zwischen behavioralem und subjektivem Sensibilisierungsmaß**

In H1.4 wird ein systematischer Unterschied des Zusammenhangs zwischen dem behavioralen Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$  und dem subjektiven Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  über die drei untersuchten Gruppen hinweg postuliert. Es wird vermutet, dass die beiden Maße sich bei Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Kontrollprobanden nicht signifikant von einander unterscheiden, während bei Fibromyalgiepatienten  $\Delta S$  stärker ausgeprägt ist als  $\Delta T$ .

Für einen Vergleich von  $\Delta T$  und  $\Delta S$  mit einander ist eine Messwiederholungsanalyse analog zu 5.3.2c-e nicht geeignet, da es sich bei der Erhebung der beiden Maße nicht um eine Messwiederholung handelt.  $\Delta T$  und  $\Delta S$  werden auf verschiedene Weise erhoben und man kann nicht davon ausgehen, dass die Eigenschaften der zugrunde liegenden Skalen direkt vergleichbar sind (vgl. 5.4.2). Daher musste hier eine andere Strategie gewählt werden.

Zunächst wurde überprüft, ob zwischen beiden Maßen über alle Probanden hinweg ein enger Zusammenhang und eine lineare Beziehung bestehen. Um individuelle Einflüsse auszuschließen, wurden die Daten für diese Analyse z-standardisiert. In einem zweiten Schritt wurde die Enge des Zusammenhangs zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  in den drei untersuchten Gruppen verglichen. Für diese Berechnungen wurden ipsative Korrelationen verwendet. Sollte der Zusammenhang zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten mindestens ebenso stark ausgeprägt sein wie in den Gruppen der Patienten mit Rückenschmerzen und Kontrollprobanden, so kann davon ausgegangen werden, dass eine stärkere Ausprägung von  $\Delta S$  - falls vorhanden - auf systematische Einflüsse zurückzuführen ist. Anschließend wurde die Beziehung der beiden Sensibilisierungsparameter durch lineare Regression von  $\Delta S$  auf  $\Delta T$  ermittelt. Ein nonparametrischer Gruppenvergleich von Lage- und Steigungsparametern der ipsativen Regressionsgeraden gibt Aufschluss darüber, ob sich die Beziehung beider Parameter in den drei Gruppen unterscheidet.

---

a) Globale Zusammenhangsanalyse der Sensibilisierungsmaße  $\Delta T$  und  $\Delta S$ : Korrelation der z-standardisierten Daten

Um die Enge des Zusammenhangs der beiden Sensibilisierungsmaße  $\Delta T$  und  $\Delta S$  untereinander insgesamt zu quantifizieren, wurden zunächst Zusammenhangsanalysen (*Pearson's Produkt-Moment-Korrelationen*) von  $\Delta T$  und  $\Delta S$  über alle Probanden hinweg in der Gesamtgruppe sowie in den einzelnen Gruppen berechnet. Um individuelle Einflüsse auszuschließen, wurden z-transformierte Daten verwendet. Die große Anzahl der Einzeldaten (9 Werte pro Proband, d. h.  $2 \cdot [9 \cdot 20] + 1 \cdot [9 \cdot 19] = 531$  Werte) rechtfertigte eine parametrische Auswertung. Es wurde eine hohe Korrelation beider Maße erwartet; da negative  $\Delta T$ - und positive  $\Delta S$ -Werte eine Sensibilisierung anzeigen, sollte die Beziehung beider Maße invers und die Korrelation negativ sein.

Die auf diese Weise transformierten  $\Delta T$ - und  $\Delta S$ -Werte korrelieren sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in allen drei Gruppen signifikant negativ mit einander (jeweils  $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.05$ ; vgl. Tab. 10a). In Abbildung 22a-c ist zu erkennen, dass in allen Gruppen eine annähernd lineare Beziehung zwischen beiden Maßen vorliegt, was eine lineare Regressionsanalyse rechtfertigt. Diese wird sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Einzelgruppen signifikant (jeweils  $p < .0001$ ,  $\alpha < 0.05$ ; vgl. Tabelle 15b). Für eine nach Reizstufen getrennte Analyse wurden aufgrund der hier kleineren Stichproben nonparametrische *Spearman-Korrelation* verwendet. Auch diesbezüglich erhält man in allen Gruppen durchgängig hohe negative Korrelationen (Anhang I). Es besteht also in allen Gruppen ein enger linearer, negativer Zusammenhang zwischen den beiden Sensibilisierungsmaßen  $\Delta T$  und  $\Delta S$ . In Tabelle 15a sind die Pearson-Korrelationen der z-standardisierten Sensibilisierungsmaße  $\Delta T$  und  $\Delta S$  in der Gesamtgruppe sowie in den einzelnen Gruppen über alle Reizstufen dargestellt. Tabelle 15b gibt einen Überblick über die linearen Regressionsanalysen. Durch die z-Standardisierung der Daten sind die Lageparameter dieser Gleichung zu vernachlässigen. In Abbildung 22a-d sind die z-standardisierten  $\Delta T$ - und  $\Delta S$ -Werte als Streudiagramme dargestellt.

## 5. Studie I

**Tab. 15a: Pearson's Produkt-Moment-Korrelationen von  $\Delta T$  mit  $\Delta S$  (z-standardisiert)**

		Gruppe			
		Gesamt	FMS	URS	KG
<b>Pearson's Produkt-Moment-Korrelation</b>	$r_{pm}(\Delta T, \Delta S)$	-.76	-.75	-.78	-.75
	$n^a$	530	170	180	180
	$p^b$	< .0001**	< .0001**	< .0001**	< .0001**

<sup>a</sup> durch einen fehlenden Einzelwert in der Gruppe FMS reduziert sich die Stichprobe auf  $n = 530$  (Gesamt) bzw.  $n = 170$  (FMS) <sup>b</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die Produkt-Moment-Korrelationen; \*\* =  $\alpha < 0.01$ . Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben.

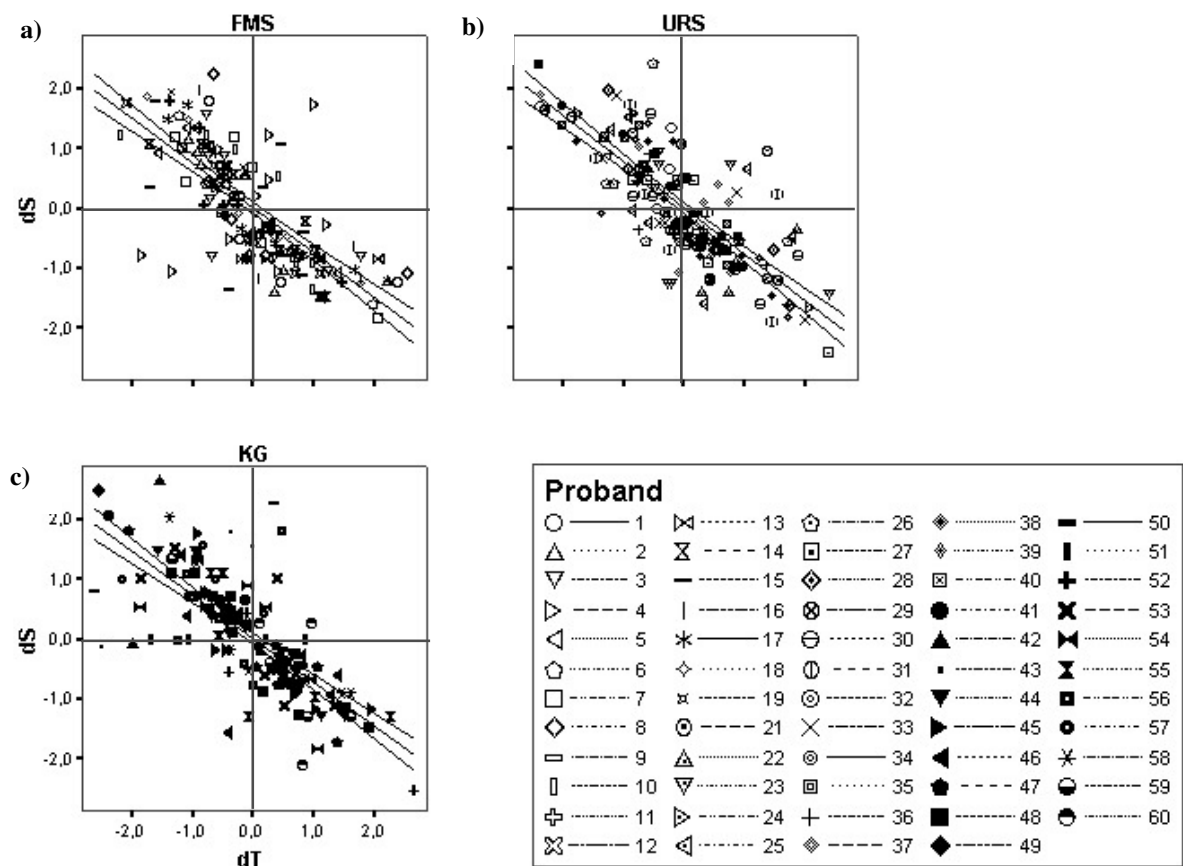


Abb. 22a-c: Zusammenhänge der Sensibilisierungsmaße  $\Delta T$  (dT) und  $\Delta S$  (dS) über alle Reizintensitäten. a) in der Gruppe FMS; b) in der Gruppe URS; c) in der Gruppe KG. Dargestellt sind die z-transformierten Einzelwerte sowie die Regressionsgerade der linearen Regression. Für jeden Probanden wurde ein anderes Symbol verwendet.

**Tab. 15b: Lineare Regressionsanalyse für  $\Delta S$  über  $\Delta T$  (z-standardisiert)**

Gruppe	Lineare Regressionsgleichung	F (DF <sub>num</sub> ; DF <sub>den</sub> )	p <sup>a</sup>
Gesamt <sup>b</sup>	$\Delta S = 6.04^{-19} - 0.75 \times \Delta T$	724.69 (1; 528)	< .0001**
FMS <sup>c</sup>	$\Delta S = 3.33^{-17} - 0.75 \times \Delta T$	217.76 (1; 168)	< .0001**
URS <sup>d</sup>	$\Delta S = -8.23^{-19} - 0.78 \times \Delta T$	272.65 (1; 178)	< .0001**
KG <sup>d</sup>	$\Delta S = -2.92^{-17} - 0.73 \times \Delta T$	231.76 (1; 178)	< .0001**

<sup>a</sup> exakte Wahrscheinlichkeiten für die linearen Regressionsfunktionen; <sup>b</sup> n = 530; <sup>c</sup> n = 170; <sup>d</sup> n = 180; \*\* =  $\alpha_{\text{kor}} < 0.01$ . Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben.

- b) Vergleich der Enge des Zusammenhangs zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  in den drei Gruppen:  
Nonparametrischer Vergleich der ipsativen Korrelationen

Um die Enge des Zusammenhangs zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  quantitativ zu überprüfen, wurden ipsative Korrelationen von  $\Delta T$  und  $\Delta S$  berechnet und gruppenweise durch *Multiple Median-Tests* verglichen. Bei einem Kontrollprobanden war eine ipsative Korrelation von  $\Delta T$  und  $\Delta S$  nicht möglich, da für  $\Delta S$  konstant 0 angegeben wurde. Da bei ipsativer Analyse jeweils nur eine Korrelation über neun Werte erfolgt, wurden wieder nonparametrische *Spearman-Korrelationen* gewählt. Falls bei den Fibromyalgiepatienten geringere Korrelationen bestehen sollten als in den anderen Gruppen, konnte vermutet werden, dass die Werte dieser Gruppe von zusätzlichen Faktoren unsystematisch beeinflusst werden: eine solche unsystematische Beeinflussung von  $\Delta S$  durch Drittvariablen würde den Zusammenhang zwischen den beiden Sensibilisierungsmaßen abschwächen. Eine systematische Beeinflussung von  $\Delta S$  dagegen müsste sich auf die Beziehung zwischen  $\Delta S$  und  $\Delta T$ , also auf Lage und Steigung der entsprechenden Regressionsgeraden auswirken.

Die nonparametrische Analyse zeigt, dass hinsichtlich der ipsativen Korrelationen keine systematischen Gruppenunterschiede bestehen. Im globalen Gruppenvergleich zeigt sich lediglich ein tendenzieller Unterschied (*Kruskal-Wallis-Test*,  $p < .068$ ,  $\alpha < 0.10$ ; vgl. Tab. 16). Der Zusammenhang zwischen den beiden Sensibilisierungsmaßen ist in der Gruppe FMS genauso eng wie in der Kontrollgruppe; der Unterschied zwischen den beiden Gruppen wird nicht signifikant. Auch die Patienten mit Rückenschmerzen unterscheiden sich nicht signifikant von den gesunden Kontrollprobanden. Zwischen Fibromyalgiepatienten und Patienten mit Rückenschmerzen besteht ein Unterschied, der aber nach  $\alpha$ -Korrektur nicht mehr signifikant wird (*Multiple Median-*

## 5. Studie I

*Tests*,  $p = .039$ ,  $\alpha_{\text{kor}} < 0.10$ ; vgl. Tab. 16). Dabei ist der Zusammenhang zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  bei den Patienten mit Rückenschmerzen am schwächsten (vgl. Tab. 16). Tabelle 16 enthält die deskriptive Beschreibung der ipsativen Spearman-Korrelationen in der Gesamtgruppe sowie in allen drei Einzelgruppen. Abbildung 23 zeigt eine vergleichende Darstellung der ipsativen Korrelationen in den drei Gruppen. Die große Streuung in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten ist durch den Wert einer Einzelperson bedingt, bei der eine positive Korrelation zwischen den beiden Sensibilisierungsmaßen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  vorliegt. Der Grund dafür konnte nicht ermittelt werden. Ein Ausschluss dieser Person ändert nichts am Gesamtergebnis.

Der Zusammenhang zwischen dem behavioralen Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$  und dem subjektiven Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  ist also bei den Fibromyalgiepatienten nicht geringer als in den anderen Gruppen. Sollte es Faktoren geben, die eine stärkere Ausprägung des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta S$  bei den Fibromyalgiepatienten bewirken - wie emotionale oder kognitive Bewertungsprozesse -, so müssen diese einen systematischen Einfluss auf  $\Delta S$  ausüben.

**Tab. 16: Ipsative Spearman-Korrelationen von  $\Delta T$  mit  $\Delta S$ <sup>a</sup>**

		Gruppe			
		Gesamt <sup>b</sup>	FMS <sup>c</sup>	URS <sup>d</sup>	KG <sup>c</sup>
<b>Ipsative Spearman- Korrelation</b>	M (SD);	- .78 (0.23);	- .79 (0.34);	- .75 (0.15);	- .81 (0.17);
	Med	- .85	- .90	- .75	-.85
<b><math>r_s(\Delta T, \Delta S)</math></b>					

<sup>a</sup>globaler Gruppenvergleich durch Kruskal-Wallis-Test; Einzelvergleiche durch Median-Tests; <sup>b</sup>n = 58; <sup>c</sup>n = 19; <sup>d</sup>n = 20. Keiner der Unterschiede wird signifikant. M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Med = Median.



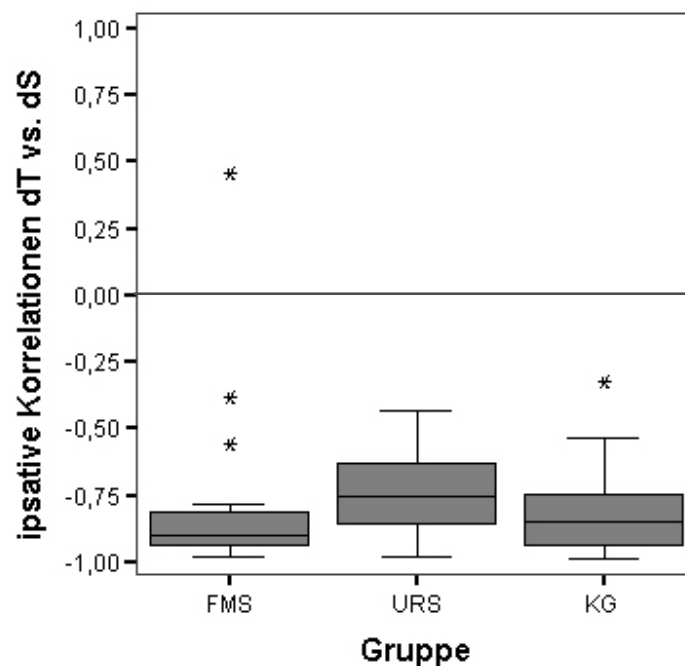


Abb. 23: Vergleich der ipsativen Spearman-Korrelationen der Sensibilisierungsmaße  $\Delta T$  und  $\Delta S$  in den drei Gruppen.

- c) Beschreibung der Beziehungen zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  in den drei Gruppen:  
 Nonparametrischer Vergleich der Lage- und Steigungsparameter ipsativer Regressionsanalysen

Um eine systematische Steigerung des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta S$  gegenüber dem behavioralen Maß  $\Delta T$  in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten zu überprüfen, wurden Lage und Steigung der ipsativen linearen Regressionsgeraden von  $\Delta S$  auf  $\Delta T$  in den drei Gruppen nonparametrisch verglichen (globaler Gruppenvergleich: *Kruskal-Wallis-Test*; paarweise Gruppenvergleiche: *Multiple Median-Tests*). Falls in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten  $\Delta S$  systematisch erhöht sein sollte, so müsste die Lage der Regressionsgerade in dieser Gruppe hin zu höheren  $\Delta S$ -Werten verschoben sein.

Tabelle 17 bietet einen Überblick über gemittelte Lage- und Steigungsparameter der ipsativen Regressionsfunktionen in den drei untersuchten Gruppen. Weder der Haupteffekt über die Gruppen noch die direkten Vergleiche zwischen den Gruppen wurden signifikant. Offenbar besteht keine Beziehung zwischen der Ausprägung der Lage- und Steigungsparameter der

## 5. Studie I

ipsativen Regressionsfunktionen von  $\Delta S$  auf  $\Delta T$  und der Gruppenzugehörigkeit. In Abbildung 24 sind die Lage- und Steigungsparameter dieser ipsativen Regressionsfunktionen gruppenweise dargestellt. In allen drei Gruppen liegt der Lageparameter, wenn auch geringfügig, im positiven Bereich, was bedeutet, dass  $\Delta S$  in allen Gruppen etwas stärker ausgeprägt ist als  $\Delta T$ .

**Tab. 17: Lage- und Steigungsparameter von der ipsativen Regression von  $\Delta S$  auf  $\Delta T$**

Ipsative Regressionsanalyse von $\Delta S$ auf $\Delta T$ :		Gruppe			
		Gesamt <sup>b</sup>	FMS <sup>c</sup>	URS <sup>d</sup>	KG <sup>d</sup>
Lageparameter	M (SD);	0.14 (0.18);	0.12 (0.17);	0.16 (0.21);	0.14 (0.17);
	Med	0.10	0.10	0.08	0.10
Steigungsparameter	M (SD);	-1.03 (0.78);	-1.00 (1.02);	-1.11 (0.48);	-0.99 (0.80);
	Med	-1.10	-1.04	-0.99	-0.74

<sup>a</sup> globaler Gruppenvergleich durch Kruskal-Wallis-Test; Einzelvergleiche durch Median-Tests; <sup>b</sup> n = 59; <sup>c</sup> n = 19; <sup>d</sup> n = 20. Keiner der Unterschiede wird signifikant. M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Med = Median.

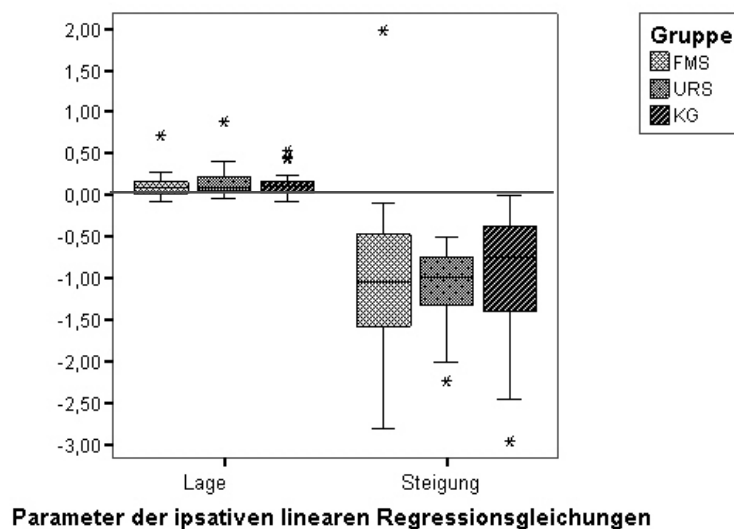


Abb. 24: Gruppenweise Darstellung der Lage- und Steigungsparameter ipsativer Regressionsgleichungen von  $\Delta S$  auf  $\Delta T$ .

**Fazit: Vergleich zwischen behavioralem und subjektivem Sensibilisierungsmaß (H1.4)**

Die nach Hypothese 1.4 erwartete stärkere Ausprägung des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta S$  im Vergleich zu dem behavioralen Maß  $\Delta T$  in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten liegt in der hier untersuchten Stichprobe nicht vor. Der Zusammenhang zwischen den beiden Parametern ist bei diesen Patienten weder schwächer als in den anderen beiden Gruppen, noch gibt es zwischen den drei Gruppen systematische Unterschiede in der Beziehung zwischen den beiden Sensibilisierungsmaßen.

**5.3.5 Studie I, 1.5: Zusammenhang der psychophysikalischen Parameter der Schmerzwahrnehmung mit Chronifizierung, Komorbidität und Furcht-Vermeidung**

- a) Vergleich der Gruppen hinsichtlich Schmerzchronifizierung und psychologischer Komorbidität

Zur Beurteilung der Zusammenhänge zwischen Maßen der Schmerzwahrnehmung und Schmerzchronifizierung sowie psychologischer Komorbidität musste zunächst überprüft werden, inwieweit sich die drei Gruppen hinsichtlich der Chronifizierungs- und Komorbiditätsmaße unterscheiden. Zu diesem Zweck wurden nonparametrische Gruppenvergleiche (*Kruskal-Wallis-Test*; *multiple Median-Tests*) berechnet.

Für Schmerzchronifizierung (Dauer in Monaten und Schwere in CPG) und Furcht-Vermeidungs-Neigung (FABQ) lagen nur Daten der Fibromyalgie- und Patienten mit Rückenschmerzen vor. Die Werte der beiden Gruppen unterscheiden sich in keinem der drei Maße signifikant voneinander (Chronifizierung: vgl. Abb. 25 und Tab. 18, für Chronifizierungsdauer vgl. auch 4.1; Furcht-Vermeidungs-Tendenz: vgl. Abb. 28 und Tab. 18). Auch bezüglich der Depressivitätswerte (ADS Summenwert und Prozentrang, vgl. Abb. 26 und Tab. 18) und der Ängstlichkeitswerte (STAI Summenwert und Prozentrang, vgl. Abb. 27 und Tab. 18) unterscheiden sich die beiden Gruppen der Schmerzpatienten nicht.

Deutliche Unterschiede bestehen dagegen zwischen beiden Patientengruppen und gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich der psychischen Komorbidität. Die ADS-Werte der Kontrollprobanden liegen jeweils signifikant unter denen der Patientengruppen (*Multiple Median-Tests*, jeweils  $p < .0001$ ,  $\alpha_{\text{korrt}} < 0.05$ , vgl. Abb. 26 und Tab. 18). Das gleiche Ergebnis erhält man bei einem Vergleich der STAI-Werte gesunder Kontrollprobanden und Fibromyalgie-

## 5. Studie I

bzw. Patienten mit Rückenschmerzen (STAI SUM: jeweils  $p < .0001$ ,  $\alpha_{\text{korrt}} < 0.05$ ; STAI PR: jeweils  $p \leq .0009$ ,  $\alpha_{\text{korrt}} < 0.05$ ; vgl. Abb. 27 und Tab. 18).

Sowohl für die ADS als auch für den STAI gilt, dass Prozentrangwerte zwischen 16 und 84 als normal angesehen werden. Die mittleren Werte aller drei Gruppen liegen für beide Instrumente in diesem Bereich (vgl. Tab. 13, Abb. 26 und 27). Allerdings ist sowohl für die ADS als auch für den STAI erkennbar, dass die mittleren Werte beider Patientengruppen nahe der Obergrenze, die der gesunden Kontrollgruppe dagegen im unteren Bereich der Norm liegen. Möglicherweise wurde aufgrund der Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie eine besonders gesunde Kontrollgruppe rekrutiert, wohingegen in beiden Patientengruppen eine subklinische Depressivität und Ängstlichkeit zu beobachten ist. Beim STAI ist außerdem eine auffällig große Streuung der Prozentränge beider Patientengruppen zu sehen (vgl. Abb. 27), die in dieser Hinsicht sehr heterogen zu sein scheinen.

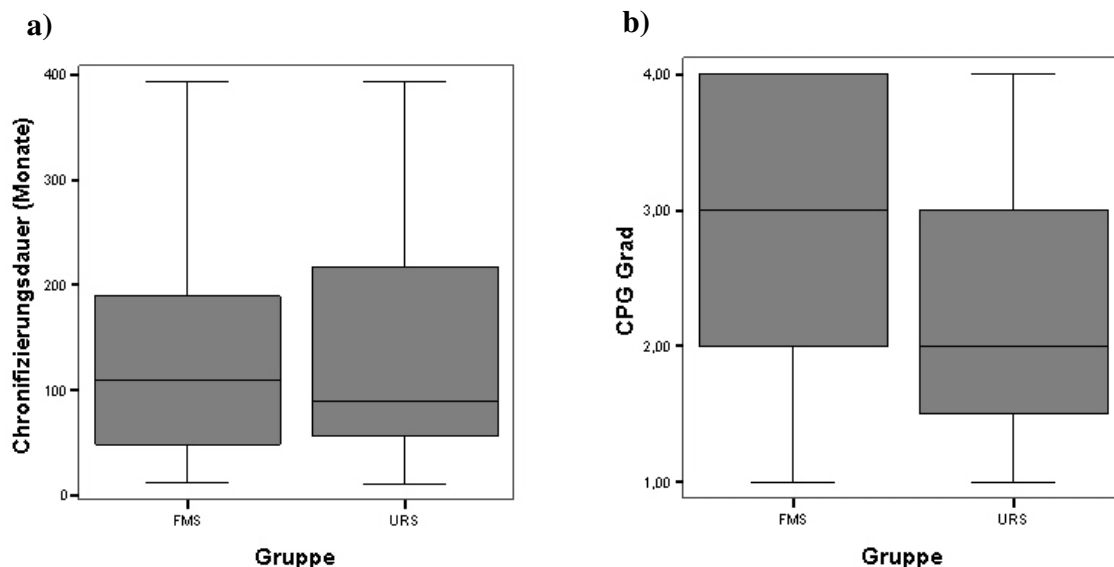


Abb. 25: Gruppenvergleich der Schmerzchronifizierung: a) Chronifizierung in Monaten; b) CPG-Grad.

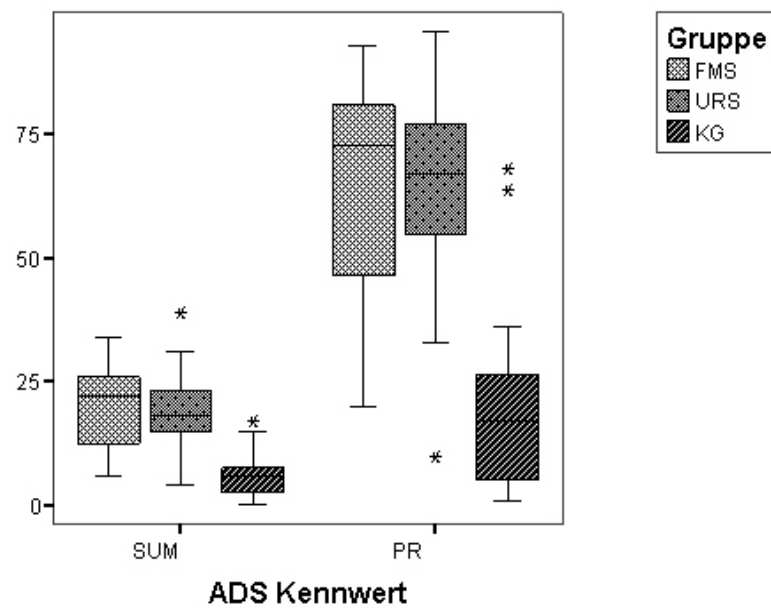


Abb. 26: Gruppenvergleich der depressiven Komorbidität. ADS SUM: Summenwert; ADS PR: Prozentrang.

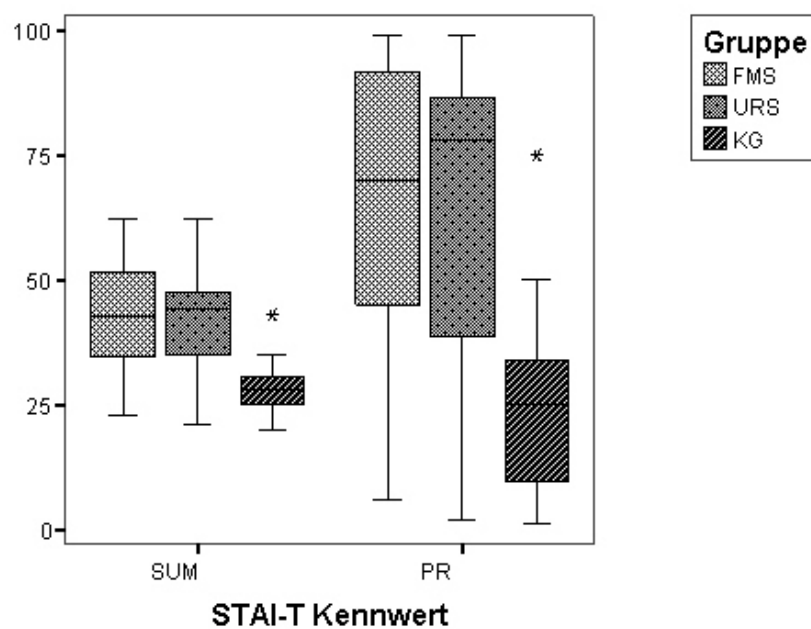


Abb. 27: Gruppenvergleich der habituellen Ängstlichkeit. STAI SUM: Summenwert; STAI PR: Prozentrang.

## 5. Studie I

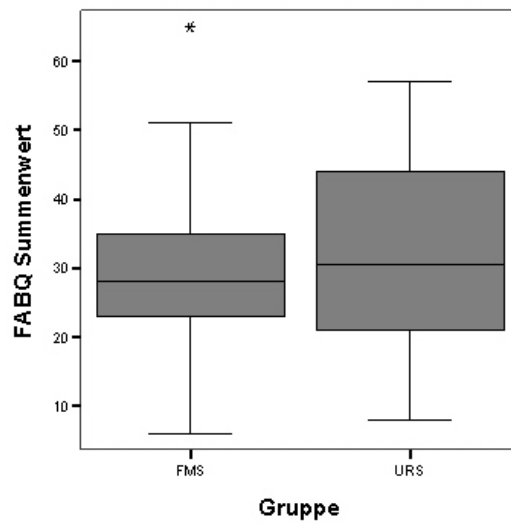


Abb. 28: Gruppenvergleich der Furcht-Vermeidungs-Tendenz (FABQ, Summenwert).

**Tab. 18: Schmerzchronifizierung und psychische Komorbidität in den Gruppen URS, FMS, KG<sup>a</sup>**

	FMS	URS	KG
Chronif <sup>b</sup>	140.45 (114.31); 109.50	138.00 (106.95); 89.50	-----
M (SD); Med	n = 20	n = 20	
CPG <sup>c</sup>	2.68 (1.12); 3.00	2.30 (1.08); 2.00	-----
M (SD); Med	n = 19	n = 20	
ADS SUM	<b>20.42 (8.66); 22.00<sup>de</sup></b>	<b>19.18 (8.53); 18.00<sup>f</sup></b>	<b>5.58 (4.66); 6.00</b>
M (SD); Med	n = 19	n = 17	n = 19
ADS PR	<b>65.47 (22.81); 73.00<sup>de</sup></b>	<b>64.29 (22.97); 67.00<sup>f</sup></b>	<b>19.21 (19.79); 17.00</b>
M (SD); Med	n = 19	n = 17	n = 19
STAI SUM	<b>43.15 (11.05); 42.50<sup>de</sup></b>	<b>41.79 (10.70); 44.00<sup>f</sup></b>	<b>28.26 (5.42); 28.00</b>
M (SD); Med	n = 20	n = 19	n = 19
STAI PR	<b>65.55 (28.27); 70.00<sup>de</sup></b>	<b>63.47 (30.56); 78.00<sup>f</sup></b>	<b>24.89 (19.41); 25.00</b>
M (SD); Med	n = 20	n = 19	n = 19
FABQ	30.15 (15.70); 28.00	32.22 (14.37); 30.50	-----
M (SD); Med	n = 13	n = 18	

<sup>a</sup> globaler Gruppenvergleich durch Kruskal-Wallis-Test; Einzelvergleiche durch Median-Tests;  $\alpha_{\text{kon}}=0.05$ ;

<sup>b</sup> Chronifizierungsdauer in Monaten; <sup>c</sup> Chronifizierungsgrad nach von Korff (1992); <sup>d</sup> globaler Gruppenvergleich signifikant; <sup>e</sup> signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen FMS und KG; <sup>f</sup> signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen URS und KG. Die signifikanten Ergebnisse sind zur besseren Übersicht herausgehoben. Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen sind diese jeweils für jede Zelle angegeben. SUM = Summenwert; PR = Prozentrang; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Med = Median, n = Gruppengröße.

- b) Zusammenhang der somatosensorischen und nozizeptiven Sensibilität mit Schmerzchronifizierung und psychologischer Komorbidität

Zur Überprüfung der Zusammenhänge der erhobenen nozizeptiven Sensibilitätsmaße zu den Variablen Schmerzchronifizierung (Dauer in Monaten, Schweregrad nach CPG), Depressivität (ADS), habituelle Ängstlichkeit (STAI-T) und Furcht-Vermeidung (FABQ) wurden nonparametrische Zusammenhangsanalysen (*Spearman-Korrelationen*) der Sensibilitätswerte mit den Werten der unter 4.4 beschriebenen Fragebögen sowie mit der Chronifizierungsdauer in Monaten berechnet. Für ADS und STAI wurden jeweils Summenwert (SUM) und Prozentrang (PR) berücksichtigt. Die Korrelationen wurden sowohl für die Gesamtgruppe als auch innerhalb der drei untersuchten Gruppen auf Signifikanz überprüft.

#### *Sensibilität und Schmerzchronifizierung*

Die Ergebnisse zum Zusammenhang der Schmerzchronifizierung mit somatosensorischer und nozizeptiver Sensibilität sind inkonsistent. In der Gesamtgruppe der Schmerzpatienten bestehen tendenziell positive Zusammenhänge zwischen der Chronifizierungsdauer in Monaten und der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  ( $r_S = .27$ ,  $p = .088$ ,  $\alpha < 0.10$ ) sowie der tonischen Schmerzschwelle  $PT_{ton}$  ( $r_S = .27$ ,  $p = .090$ ,  $\alpha < 0.10$ ). Beide Zusammenhänge werden in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten signifikant ( $PT_{adj}$ :  $r_S = .54$ ,  $p = .0131$ ,  $\alpha < 0.05$ ;  $PT_{ton}$ :  $r_S = .53$ ,  $p = .015$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Außerdem liegt in dieser Gruppe ein Trend für einen positiven Zusammenhang zwischen Chronifizierungsdauer und der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  vor ( $r_S = .44$ ,  $p = 0.054$ ,  $\alpha < 0.10$ ).

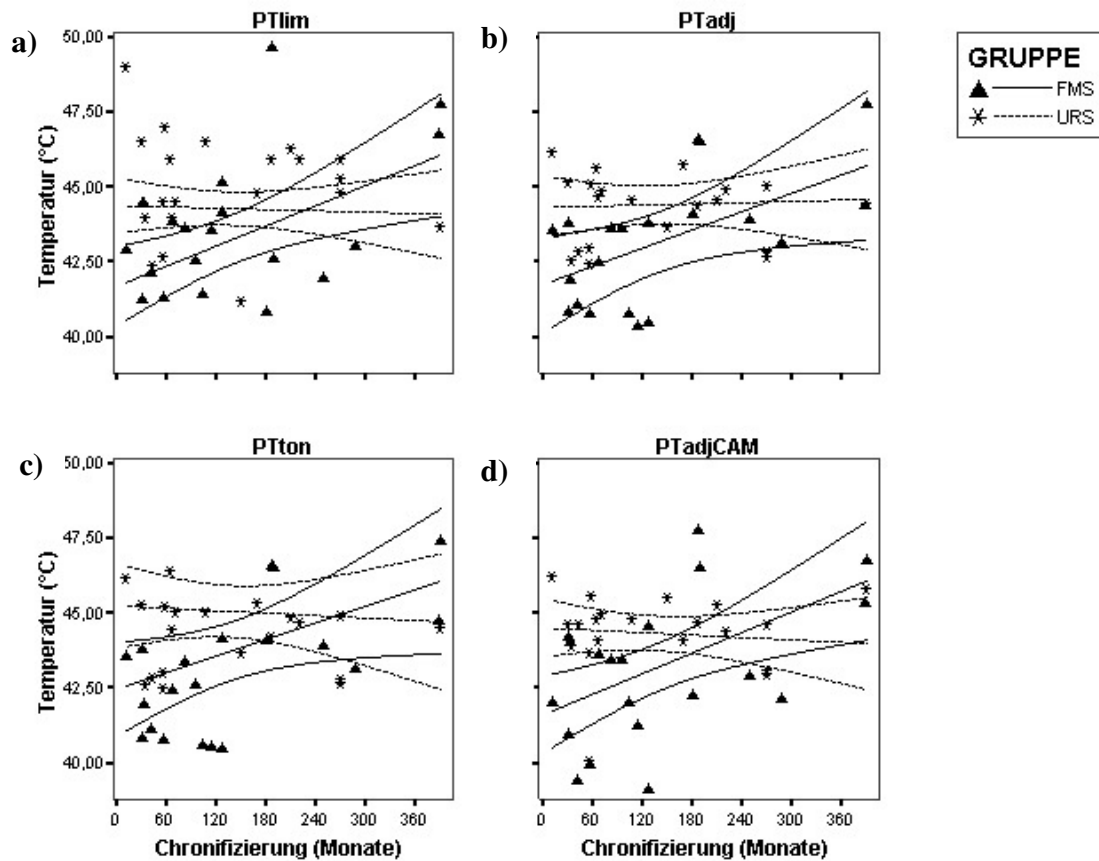


Abb. 29: Zusammenhang zwischen Schmerzschwellen und Chronifizierungsdauer in Monaten in den Gruppen der Rückenschmerz- und Fibromyalgiepatienten. a)  $PT_{lim}$ , b)  $PT_{adj}$ , c)  $PT_{ton}$ , d)  $PT_{adj}(CME)$ .

Zusammenhänge der Chronifizierungsdauer mit der nach der Grenzmethode erhobenen phasischen Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  werden nicht signifikant, allerdings ist in Abbildung 29a erkennbar, dass das Muster zwischen den Gruppen ähnlich aussieht wie bei den anderen Sensibilitätsmaßen. In der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen gibt es keine Zusammenhänge zwischen der Chronifizierungsdauer und den Sensibilitätsmaßen.

Die Zusammenhänge zwischen dem Chronifizierungsgrad (CPG) nach von Korff (1992) und den verschiedenen Sensibilitätsmaßen sind gering. In der Gesamtgruppe der Schmerzpatienten liegt ein Trend für einen negativen Zusammenhang des CPG-Grades mit der Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  vor ( $r_s = -.29$ ,  $p = .072$ ,  $\alpha < 0.10$ ).

Zwischen Schmerzchronifizierung und Schmerzsensibilität sind also nur vereinzelte Zusammenhänge zu identifizieren. Dabei ist eine längere Chronifizierungsdauer bei den



---

Fibromyalgiepatienten mit erhöhten selbst eingestellten und tonischen Schmerzschwellen verbunden, was den Erwartungen entgegenläuft. Korrelationskoeffizienten und exakte Wahrscheinlichkeiten sind in Tabelle J1 (Anhang J) nachzulesen.

### *Sensibilität und Depressivität*

Deutliche Zusammenhänge bestehen zwischen den Maßen für depressive Komorbidität (ADS SUM: Summenwert, ADS PR: Prozentrang) einerseits und nozizeptiver Sensibilität andererseits. In der Gesamtgruppe bestehen mittlere bis hohe negative Korrelationen der Summen- und Prozentrangwerte der ADS mit allen vier Hitzeschmerzschwellen (jeweils  $r_s < - .38$ ,  $p < .007$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Man kann hier wie erwartet eine Verringerung der nozizeptiven Schwellenwerte bei steigenden ADS-Werten beobachten; bei höherer Depressivität findet man also auch eine höhere Sensibilität. Bei einer getrennten Betrachtung der drei Gruppen sind diese negativen Zusammenhänge in keiner der beiden Patientengruppen zu finden; in der Gruppe der Kontrollprobanden korrelieren Summenwert und Prozentrang der ADS signifikant negativ mit der nach der Grenzmethode erhobenen phasischen Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  (jeweils  $r_s < - .46$ ,  $p < .050$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Für die Zusammenhänge beider Depressivitätsmaße mit der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  liegt ein negativer Trend vor (jeweils  $r_s < - .39$ ,  $p < .095$ ,  $\alpha < 0.10$ ) (vgl. Abb. 30). In Tabelle K1 (Anhang K) sind Korrelationskoeffizienten und exakte Wahrscheinlichkeiten nachzulesen.

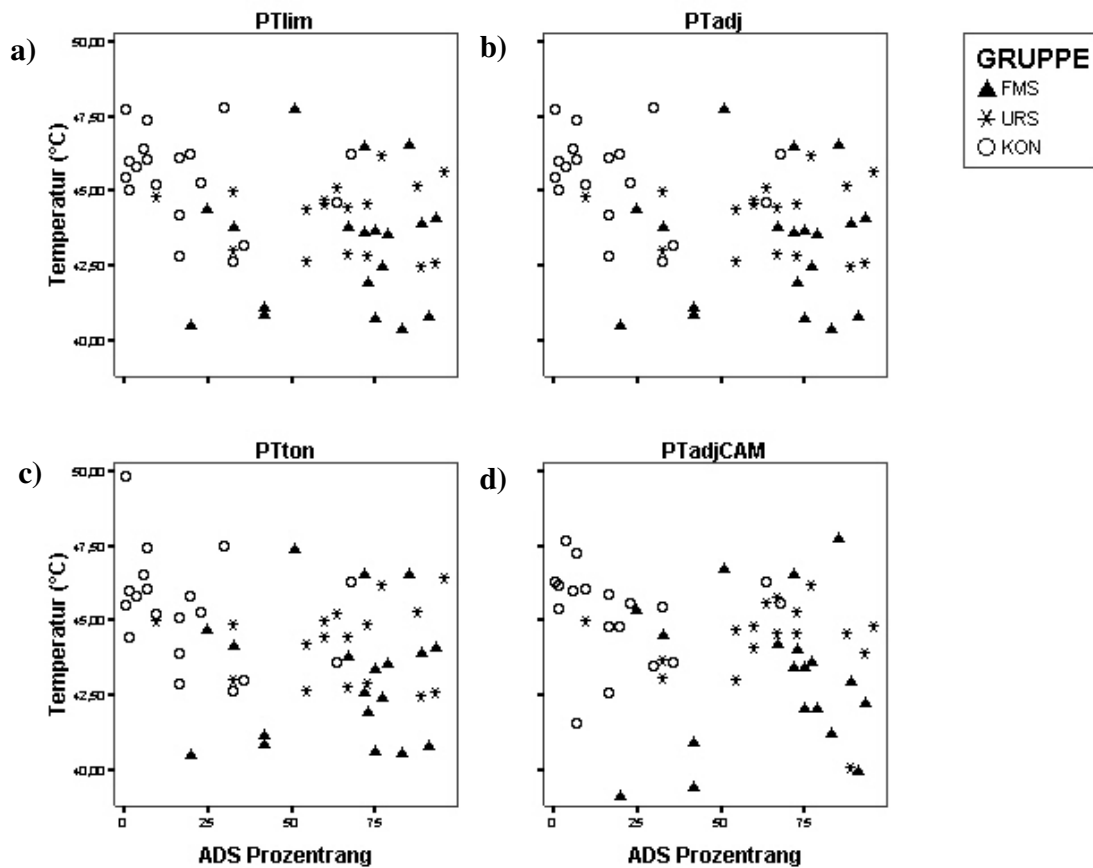


Abb. 30: Zusammenhang zwischen Schmerzschwellen und Depressivität (Prozentrang ADS) in den Gruppen der Rückenschmerz- und Fibromyalgiepatienten. a) PT<sub>lim</sub>, b) PT<sub>adj</sub>, c) PT<sub>ton</sub>, d) PT<sub>adj</sub>(CME).

### Sensibilität und Ängstlichkeit

Auch ein hoher Summenwert (STAI SUM) und Prozentrang (STAI PR) im STAI sind in der Gesamtgruppe mit niedrigeren Hitzeschmerzschwellen verbunden (jeweils  $r_s < -.29$ ,  $p < .027$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Allerdings findet sich die inverse Beziehung von habitueller Ängstlichkeit und nozizeptiver Sensibilität bei einer getrennten Betrachtung der Gruppen nicht wieder. Lediglich in der Gruppe der Kontrollprobanden besteht ein Trend für einen negativen Zusammenhang zwischen dem Summenwert des STAI und der phasischen Schmerzschwelle PT<sub>lim</sub> ( $r_s = -.42$ ,  $p = .077$ ,  $\alpha < 0.10$ ). In keiner der beiden Patientengruppen sind Zusammenhänge zwischen habitueller Ängstlichkeit und nozizeptiver Sensibilität zu erkennen (vgl. Abb. 31). In Tabelle L1 (Anhang L) sind Korrelationskoeffizienten und exakte Wahrscheinlichkeiten dargestellt.

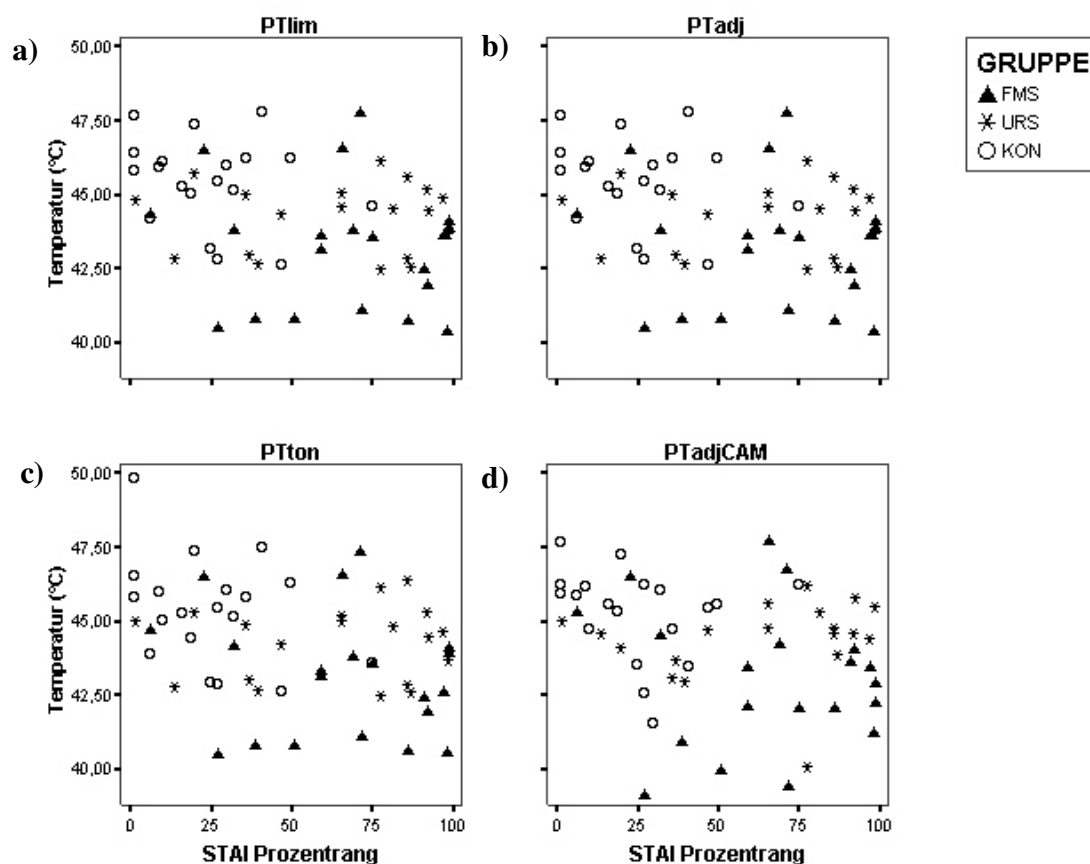


Abb. 31: Zusammenhang zwischen Schmerzschwellen und Ängstlichkeit (Prozentrang STAI) in den Gruppen der Rückenschmerz- und Fibromyalgiepatienten. a)  $PT_{lim}$ , b)  $PT_{adj}$ , c)  $PT_{ton}$ , d)  $PT_{adj}(CME)$ .

### *Sensibilität und Furcht-Vermeidung*

Die Ergebnisse der Zusammenhangsanalysen zwischen Schmerzsensibilität und Furcht-Vermeidung entsprechen nicht den Erwartungen. Weder in der Gesamtgruppe noch in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen finden sich signifikante Zusammenhänge zwischen nozizeptiven Schwellen und Furcht-Vermeidungs-Neigung nach FABQ. Nur in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten findet sich ein Trend für eine positive Korrelation zwischen den FABQ-Werten und der tonischen Schmerzschwelle  $PT_{ton}$  ( $r_S = .48$ ,  $p = .098$ ,  $\alpha < 0.10$ ). Auch dieser Trend geht in eine unerwartete Richtung, d.h. er zeigt einen Zusammenhang hoher Furcht-Vermeidung mit einer erhöhten Schmerzschwelle an; allerdings wird die Korrelation nicht signifikant. Eine Darstellung der Korrelationskoeffizienten und exakte Wahrscheinlichkeiten ist in Tabelle M1 (Anhang M) zu finden.

### c) Beziehungen der Sensibilisierungsparameter zu Schmerzchronifizierung und psychologischer Komorbidität

Auch die Beziehungen der Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$ ,  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  zu den Variablen Schmerzchronifizierung (Dauer in Monaten, Schweregrad nach CPG), Depressivität (ADS), habituelle Ängstlichkeit (STAI-T) und Furcht-Vermeidung (FABQ) wurden durch nonparametrische Zusammenhangsanalysen (*Spearman-Korrelationen*) geprüft. Dabei wurden jeweils Steigungs- und Lageparameter der Sensibilisierungsgeraden des betreffenden Parameters (vgl. 5.3.2) mit den Parametern der Chronifizierung und der psychologischen Komorbidität (vgl. 5.3.4a) korreliert.

Man erhält die Parameter  $\Delta T[\text{Lage}]$  (Lage der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta T$ ) und  $\Delta T[\text{Steigung}]$  (Steigung der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta T$ ),  $\Delta S[\text{Lage}]$  (Lage der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta S$ ) und  $\Delta S[\text{Steigung}]$  (Steigung der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta S$ ) sowie  $\Delta CME[\text{Lage}]$  (Lage der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta CME$ ) und  $\Delta CME[\text{Steigung}]$  (Steigung der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta CME$ ). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass negative  $\Delta T$ -Werte Sensibilisierung und positive  $\Delta T$ -Werte Habituation anzeigen, während es sich bei  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  umgekehrt verhält.

#### *Sensibilisierung und Schmerzchronifizierung*

Zwischen Schmerzsensibilisierung und Schmerzchronifizierung bestehen nur geringe Zusammenhänge. In der Gesamtgruppe aller Schmerzpatienten besteht eine negative Korrelation zwischen der Steigung von  $\Delta S$  ( $\Delta S[\text{Steigung}]$ ) und der Chronifizierungsdauer in Monaten ( $r_s = .37$ ,  $p = .020$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Bei einer getrennten Betrachtung von Rückenschmerz- und Fibromyalgiepatienten hängt nur in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen ein Sensibilisierungsmaß mit der Chronifizierungsdauer in Monaten zusammen, nämlich das subjektive Sensibilisierungsmaß der Kontinuierlichen Größenschätzung CME,  $\Delta CME$ . Sowohl Lage ( $\Delta CME[\text{Lage}]$ ) als auch Steigung ( $\Delta CME[\text{Steigung}]$ ) dieses Maßes korrelieren negativ mit der Chronifizierungsdauer ( $\Delta CME[\text{Lage}]$ :  $r_s = -.49$ ,  $p = .032$ ,  $\alpha < 0.05$ ;  $\Delta CME[\text{Steigung}]$ :  $r_s = -.60$ ,  $p = .006$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Da sowohl bei  $\Delta S$  als auch bei  $\Delta CME$  positive Werte Sensibilisierung anzeigen, bedeutet eine negative Korrelation dieser Werte mit der Chronifizierungsdauer, dass eine längere Chronifizierungsdauer mit geringerer Sensibilisierung zusammenhängt. Wie die

Zusammenhänge der Schmerzsensibilität mit der Chronifizierungsdauer entsprechen auch diese Korrelationen nicht den Erwartungen.

Der Chronifizierungsgrad nach von Korff (1992, CPG) korreliert weder in der Gesamtgruppe noch in einer der Einzelgruppen signifikant mit einem der Sensibilisierungsmaße. Lediglich in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen besteht ein Trend für eine positive Korrelation zwischen dem Chronifizierungsgrad und der Steigung des Sensibilisierungsmaßes  $\Delta\text{CME}$  ( $r_s = .44$ ,  $p = .058$ ,  $\alpha < 0.10$ ). Die positive Richtung dieses Zusammenhangs entspricht den Vermutungen (siehe oben), er wird jedoch nicht signifikant. In Tabelle J2 (Anhang J) sind Korrelationskoeffizienten und exakte Wahrscheinlichkeiten nachzulesen.

### *Sensibilisierung und Depressivität*

Signifikante Zusammenhänge zwischen Schmerzsensibilisierung und Depressivität (ADS) finden sich fast ausschließlich in der Gruppe der Kontrollprobanden. In der Gesamtgruppe werden positive Korrelationen der beiden ADS-Kennwerte Summenwert (ADS SUM) und Prozentrang (ADS PR) mit der Steigung des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta S$  ( $\Delta S[\text{Steigung}]$ ) signifikant (ADS SUM:  $r_s = .37$ ,  $p = .006$ ,  $\alpha < 0.05$ ; ADS PR:  $r_s = .372$ ,  $p = .006$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Außerdem liegt für beide Depressivitätskennwerte in der Gesamtgruppe ein Trend für einen positiven Zusammenhang mit der Lage des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta\text{CME}$  ( $\Delta\text{CME}[\text{Lage}]$ ) vor (ADS SUM:  $r_s = .24$ ,  $p = .081$ ,  $\alpha < 0.05$ ; ADS PR:  $r_s = .27$ ,  $p = .058$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Die Richtung dieser Korrelationen entspricht den Erwartungen: höhere Depressivitätswerte hängen mit einer stärkeren Sensibilisierung zusammen. Bei einer getrennten Betrachtung der Gruppen finden sich weder bei Fibromyalgiepatienten noch bei Patienten mit Rückenschmerzen Zusammenhänge zwischen Sensibilisierungsparametern und Depressivität. In der Kontrollgruppe dagegen korrelieren sowohl Summenwert als auch Prozentrang der ADS signifikant negativ mit der Steigung des behavioralen Sensibilisierungsmaßes  $\Delta T$  ( $\Delta T[\text{Steigung}]$ ) (ADS SUM:  $r_s = -.50$ ,  $p = .031$ ,  $\alpha < 0.05$ ; ADS PR:  $r_s = -.49$ ,  $p = .033$ ,  $\alpha < 0.05$ ), positiv mit der Steigung des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta S$  ( $\Delta S[\text{Steigung}]$ ) (ADS SUM:  $r_s = .51$ ,  $p = .025$ ,  $\alpha < 0.05$ ; ADS PR:  $r_s = .51$ ,  $p = .026$ ,  $\alpha < 0.05$ ) und positiv mit der Lage des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta\text{CME}$  ( $\Delta\text{CME}[\text{Lage}]$ ) (ADS SUM:  $r_s = .51$ ,  $p = .036$ ,  $\alpha < 0.05$ ; ADS PR:  $r_s = .51$ ,  $p = .036$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Die Zusammenhänge der Depressivitätskennwerte mit den Steigungen der Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$  und  $\Delta S$  in dieser Gruppe sind erwartungskonform.

## 5. Studie I

---

In Tabelle K2 (Anhang K) sind Korrelationskoeffizienten und exakte Wahrscheinlichkeiten dargestellt.

### *Sensibilisierung und Ängstlichkeit*

Zwischen Schmerzsensibilisierung und habitueller Ängstlichkeit (STAI-T) bestehen nur geringe Zusammenhänge. In der Gesamtgruppe korrelieren sowohl Summenwert (STAI SUM) als auch Prozentrang (STAI PR) des STAI-T positiv mit der Steigung des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta S$  ( $\Delta S[\text{Steigung}]$ ) (STAI SUM:  $r_s = .29$ ,  $p = .0267$ ,  $\alpha < 0.05$ ; STAI PR:  $r_s = .31$ ,  $p = .019$ ,  $\alpha < 0.05$ ). Außerdem besteht hier ein Trend für einen positiven Zusammenhang zwischen dem Summenwert des STAI und der Lage des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta CME$  ( $\Delta CME[\text{Lage}]$ ) ( $r_s = .24$ ,  $p = .084$ ,  $\alpha < 0.10$ ). Bei einer getrennten Betrachtung der Gruppen wird jedoch keine der Korrelationen zwischen Ängstlichkeits- und Sensibilisierungskennwerten signifikant. Lediglich in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen liegen Trends für positive Zusammenhänge zwischen STAI (Summenwert und Prozentrang) und der Steigung des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta S$  ( $\Delta S[\text{Steigung}]$ ) vor (STAI SUM:  $r_s = .42$ ,  $p = .073$ ,  $\alpha < 0.10$ ; STAI PR:  $r_s = .45$ ,  $p = 0.052$ ,  $\alpha < 0.10$ ). Die Richtung aller signifikanten Korrelationen und Trends entspricht der Erwartung, dass höhere Ängstlichkeit mit einer stärkeren Sensibilisierung zusammenhängt. Allerdings lässt sich diese Vermutung aufgrund der Tatsache, dass bei einer getrennten Betrachtung der Gruppen keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden, nicht halten. Korrelationskoeffizienten und exakte Wahrscheinlichkeiten sind in Tabelle L2 (Anhang L) nachzulesen.

### *Sensibilisierung und Furcht-Vermeidung*

Zwischen Sensibilisierungsparametern und Furcht-Vermeidung (FABQ) bestehen entgegen der Erwartungen weder in der Gesamtgruppe noch in einer der einzelnen Gruppen signifikante Zusammenhänge. In der Gruppe der Fibromyalgiepatienten besteht ein Trend für einen positiven Zusammenhang zwischen FABQ-Werten und der Steigung des Sensibilisierungsmaßes  $\Delta CME$  ( $\Delta CME[\text{Steigung}]$ ) ( $r_s = .52$ ,  $p = .070$ ,  $\alpha < 0.10$ ). Da eine höhere Steigung dieses Sensibilisierungsmaßes auf eine höhere Sensibilisierung hindeutet, entspricht die Richtung dieses Trends den Erwartungen. Aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse kann allerdings nicht auf substantielle Zusammenhänge zwischen Schmerzsensibilisierung und Furcht-Vermeidung

geschlossen werden. Eine Darstellung der Korrelationskoeffizienten und exakten Wahrscheinlichkeiten findet sich in Tabelle M2 (Anhang M).

**Fazit: Psychophysikalische Parameter der Schmerzwahrnehmung, Schmerzchronifizierung und psychologische Variablen (H1.5a und b)**

Die Zusammenhänge zwischen psychophysikalischen Parametern auf der einen Seite und Schmerzchronifizierung, Depressivität, habitueller Ängstlichkeit und Furcht-Vermeidung auf der anderen Seite sind gering. Vereinzelte signifikante Zusammenhänge zwischen Chronifizierungsdauer und sowohl Schmerzsensibilität als auch Schmerzsensibilisierung bei den Fibromyalgiepatienten und Patienten mit Rückenschmerz weisen darauf hin, dass die Schmerzempfindlichkeit mit zunehmender Chronifizierungsdauer eher abnimmt. Sowohl Depressivität als auch habituelle Ängstlichkeit hängen in der Gesamtgruppe signifikant mit verschiedenen Maßen der Schmerzsensibilität und -sensibilisierung zusammen; bei einer getrennten Betrachtung der Gruppen sind signifikante Zusammenhänge jedoch nur bei den Kontrollprobanden zu finden. Zwischen Schmerzsensibilität und -sensibilisierung einerseits und Furcht-Vermeidung andererseits sind keine signifikanten Zusammenhänge festzustellen. Bei einer Betrachtung der Beziehungen zwischen Schmerzsensibilisierung und Schmerzchronifizierung sowie psychischer Komorbidität fällt auf, dass beinahe alle signifikanten Zusammenhänge entweder die Steigung des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta S$  ( $\Delta S[\text{Steigung}]$ ) oder Lage oder Steigung des subjektiven Sensibilisierungsmaßes  $\Delta CME$  ( $\Delta CME[\text{Lage}]$ ) und  $\Delta CME[\text{Steigung}]$ ) betreffen. Offenbar nehmen diese Parameter unter den erhobenen Sensibilisierungsmaßen eine Sonderstellung ein.

Trotz vereinzelter hypothesenkonformer Zusammenhänge werden die Hypothesen 1.5a und 1.5b durch die dargestellten Ergebnisse insgesamt falsifiziert. Aufgrund der vorliegenden Daten kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine höhere Schmerzchronifizierung mit verstärkter Schmerzwahrnehmung zusammenhängt (Hypothese 1.5a). Ebenso wenig lässt sich die Vermutung halten, dass eine erhöhte psychische Komorbidität und eine erhöhte Furcht-Vermeidungs-Tendenz mit verstärkter Schmerzwahrnehmung zusammenhängen (Hypothese 1.5b).

### **5.4 Diskussion**

In der vorliegenden Studie ließen sich substantielle Unterschiede hinsichtlich statischer und dynamischer Aspekte der Schmerzwahrnehmung zwischen Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen und gesunden Kontrollprobanden finden. Differenzielle Effekte auf verschiedenen Ebenen der Schmerzwahrnehmung sind dagegen nicht in der erwarteten Form erkennbar. Zusammenhänge zwischen Schmerzsensibilität und Sensibilität einerseits und Schmerzchronifizierung und psychosomatischer Komorbidität andererseits sind inkonsistent; man kann nicht grundsätzlich davon ausgehen, dass Schmerzchronifizierung, komorbide Depressivität, Ängstlichkeit oder Furcht-Vermeidung mit Parametern der Schmerzsensibilität oder -sensibilisierung zusammenhängen.

#### **5.4.1 Studie I, 1.1 und 1.2: Somatosensorische und nozizeptive Sensibilität bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden (H1.1 und H1.2)**

##### *Gruppenvergleich der somatosensorischen und nozizeptiven Sensibilität (Hypothese 1.1)*

Die in der Literatur (vgl. 2.2.2.2) häufig berichtete nozizeptive Hypersensibilität bei Fibromyalgiepatienten ließ sich auch in der vorliegenden Studie bestätigen. Die Schmerzschwellen in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten liegen signifikant unter den Werten der gesunden Kontrollprobanden; in der grafischen Darstellung ist dieser Unterschied deutlich erkennbar (vgl. Abb. 13). Die Werte der Patienten mit Rückenschmerzen liegen hinsichtlich aller nozizeptiven Schwellenmaße zwischen den beiden anderen Gruppen. Signifikante Unterschiede bestehen zwischen Rückenschmerz- und Fibromyalgiepatienten hinsichtlich der phasischen Schmerzschwelle  $PT_{lim}$  und der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$ , zwischen Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich der beiden selbst eingestellten phasischen Schwellen  $PT_{adj}$  und  $PT_{adj}(CME)$ . Ein Blick auf die Grafik (Abb. 13) zeigt jedoch, dass diese Unterschiede der URS-Patienten zu den beiden anderen Gruppen nur graduell zu sein scheinen.

*Hypothese 1.1* wird also durch die vorliegenden Ergebnisse nicht falsifiziert, wenngleich der Unterschied zwischen Patienten mit Rückenschmerzen und Kontrollprobanden nur für die beiden selbst eingestellten Schwellen  $PT_{adj}$  und  $PT_{adj}(CME)$  signifikant wird. Zudem deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Hypersensibilität der Fibromyalgiepatienten auf das nozizeptive System beschränkt ist; würde es sich um eine generalisierte Hypersensibilität handeln, so sollte sich dies auch in einer Absenkung nicht-nozizeptiver Schwellenwerte zeigen. Die in der



vorliegenden Studie als beispielhaft für rein somatosensorische Empfindungsschwellen erhobenen thermischen Detektionsschwellen unterschieden jedoch nicht zwischen den drei untersuchten Gruppen. Diese Befunde stützen die Annahme einer selektiven Überempfindlichkeit des nozizeptiven Systems bei Fibromyalgie, von der die allgemeine Somatosensorik nicht betroffen ist. Möglich ist auch eine selektive Überempfindlichkeit, oder Hypervigilanz (vgl. 2.2.3) für aversive Reize, wie es z. B. von McDermid et al. (1996, vgl. 2.2.2.1) vermutet wird. Eine generalisierte Überempfindlichkeit oder Hypervigilanz für alle Formen von Stimulation erscheint aufgrund der hier berichteten Ergebnisse jedoch unwahrscheinlich.

Auch bei Probanden mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz sind im Vergleich zu gesunden Probanden erniedrigte Schmerzschwellen zu finden, wenngleich diese Unterschiede nur graduell sind. Man kann - insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse bezüglich der Sensibilisierungsparameter (vgl. 5.3.2) - vermuten, dass auch bei diesen Probanden eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung vorliegt, die jedoch nicht so ausgeprägt zu sein scheint wie bei Patienten mit Fibromyalgie. Möglicherweise liegt jedoch auch eine Heterogenität der Gruppe vor. Weiser, Blumenstiel, Steffen, Müller & Eich (2005) untersuchten die Schmerzempfindlichkeit von Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz und fanden Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Schmerzschwellen und Schmerzgeneralisierung. Je mehr das Schmerzbild im Sinne von „widespread pain“ zu interpretieren war (vgl. 2.2.2.1), umso niedriger waren die Schwellen. Dies könnte darauf hinweisen, dass für die Veränderung der Schmerzwahrnehmung nicht die Diagnose „Rückenschmerz“, sondern das Ausmaß an Schmerzgeneralisierung entscheidend ist. Auch Giesecke et al. (2004) weisen darauf hin, dass die Schmerzsyndrome „chronischer funktioneller Rückenschmerz“ und „Fibromyalgie“ möglicherweise nicht klar zu trennen sind, sondern dass möglicherweise ein kontinuierlicher Übergang vorliegt. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten mit Rückenschmerzen nicht auf subsyndromale Fibromyalgie hin untersucht; eine solche Spezifizierung könnte sich als interessant erweisen. Aufgrund der geringen Streuung der Werte in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen ist allerdings eher davon auszugehen, dass diese Gruppe homogener ist als die anderen beiden Gruppen.

#### *Gruppenspezifische Muster verschiedener Hitzeschmerzschwellen (Hypothese 1.2)*

Ein interessantes Ergebnis erbrachte Analyse gruppenspezifischer Muster der nozizeptiven Sensibilitätsmaße, die mit dem gleichen Gerät erhoben wurden und daher direkt vergleichbar sind

## 5. Studie I

---

(PATH-Tester MPI 100, vgl. 4.2.1). Dies betrifft die nach der Grenzmethode erhobene phasische Schmerzschwelle  $PT_{lim}$ , die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  und die tonische Schmerzschwelle  $PT_{ton}$ . Ähnlich wie in der Gruppe der Kopfschmerzpatienten bei Kleinböhl et al. (1999) verschwindet in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten die Sonderstellung der Schmerzschwelle  $PT_{lim}$ , die in den anderen beiden Gruppen zumindest tendenziell sichtbar wird. Zudem korreliert  $PT_{lim}$  schwächer mit den anderen beiden Schmerzschwellen als  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  untereinander. *Hypothese 1.2* ist also ebenfalls nicht zu falsifizieren. Kleinböhl und seine Mitarbeiter führen die Beobachtung bei ihrer Kopfschmerzgruppe auf zusätzliche gruppenspezifische Einflussfaktoren bei  $PT_{lim}$  zurück, insbesondere auf Reaktionszeiteffekte und Antworttendenzen. Die Autoren vermuten, dass die Überschätzung des Maßes  $PT_{lim}$  bei Kontrollprobanden und Patienten mit Rückenschmerzen auf Reaktionszeiteffekte zurückzuführen sind, die bei den anderen Schwellenmaßen keine Rolle spielen. Weiterhin wird angenommen, dass in der Gruppe der Kopfschmerzpatienten die Tendenz zu einem früheren Schmerzbericht besteht, die der Überschätzung der Schwelle durch Reaktionszeiteffekte entgegenwirkt.

Eine vergleichbare Erklärung bietet sich auch in dieser Studie für die Ergebnisse der Fibromyalgiepatienten an. Um diese Vermutung näher zu überprüfen, wurde der Einfluss der psychischen Komorbidität auf die Interaktion zwischen  $PT_{lim}$  und den anderen beiden Schwellen untersucht. Tatsächlich sind Hinweise zu finden, dass bei den Fibromyalgiepatienten, anders als in den anderen beiden Gruppen, ein höherer Furcht-Vermeidungs-Wert mit einer Unterschätzung von  $PT_{lim}$  im Vergleich zu  $PT_{adj}$  bzw.  $PT_{ton}$  zusammenhängt. Dieser Befund könnte dadurch erklärbar sein, dass  $PT_{lim}$  als einziges der nozizeptiven Sensibilitätsmaße fremdgesteuert ist, was für den Probanden einen Kontrollverlust bedeutet. Das Einsetzen und die Geschwindigkeit des Temperaturanstiegs, und damit auch das Auftreten der Schmerzempfindung, können nicht beeinflusst werden. Es erscheint nahe liegend, dass Probanden mit einer erhöhten Tendenz zu schmerzbezogener Angst und Schmerzvermeidung den Reizanstieg hier früher beenden, als wenn sie selbst die Kontrolle über die Reiztemperatur behalten. Nicht erklärt ist damit allerdings die Spezifität dieses Befundes für die Gruppe der Fibromyalgiepatienten. Dieser Umstand könnte dadurch bedingt sein, dass es bei Fibromyalgiepatienten einen besonders auffälligen Zusammenhang zwischen psychologischen Variablen (z.B. Katastrophisierung) und Schmerzwahrnehmung gibt (Geissner et al., 2003); möglicherweise verstärkt dies den Interaktionseffekt zwischen Furcht-Vermeidung und Höhe der verschiedenen Schmerzschwellen.

Die Korrelation zwischen  $PT_{lim}$  und den FABQ-Werten wird allerdings in keiner der drei Gruppen signifikant (vgl. 5.3.4c). Eine hohe Tendenz zur Furcht-Vermeidung hängt also nicht per se mit niedrigeren  $PT_{lim}$ -Schwellen zusammen, sondern nur mit der Interaktion der verschiedenen Schmerzschwellen untereinander, d. h. inwieweit  $PT_{lim}$  im Vergleich zu  $PT_{adj}$  und  $PT_{ton}$  unterschätzt wird.

Einschränkend bleibt zu sagen, dass für die Untersuchung dieses Zusammenhangs nicht viele Furcht-Vermeidungs-Werte zur Verfügung standen und auch keine signifikanten Ergebnisse, sondern nur Trends in diese Richtung vorliegen. Hier sollte unbedingt der Versuch unternommen werden, diesen Effekt in einer größeren Stichprobe zu replizieren. Auch die Korrelation zwischen  $PT_{lim}$  und den Werten des FABQ sollte an einer größeren Stichprobe nochmals überprüft werden (vgl. 5.3.4).

Eine Sonderstellung zwischen den erhobenen Schmerzschwellen nimmt die mit der TSA 2001 erhobene Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  ein. Während die anderen drei Schmerzschwellen signifikant mit einander korrelieren, sind die Zusammenhänge dieser Schwelle mit den anderen drei Maßen sehr gering. Hier ist ein Einfluss des Reizgerätes in Betracht zu ziehen, obgleich die Bedingungen nach Möglichkeit konstant gehalten wurden (vgl. 5.4.2). Denkbar wäre auch ein Einfluss des Versuchsablaufes. Während die anderen drei thermo-nozizeptiven Schwellenmaße zeitlich direkt aufeinander folgend erhoben wurden, lagen zwischen diesen und der Erhebung der  $PT_{adj}(CME)$  sowohl die Duale Sensibilisierungsprozedur als auch eine kurze Pause, die durch den Wechsel des Reizgerätes bedingt war. Das bedeutet einerseits, dass das betreffende Hautareal zwischendurch intensiver Hitzestimulation ausgesetzt gewesen war; zum anderen entfielen Gedächtniseffekte, die zu einer erhöhten Ähnlichkeit zwischen den anderen drei Schwellen geführt haben können.

#### **5.4.2 Studie I, 1.3: Sensibilisierung bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden (H1.3)**

Die Ergebnisse der beiden Sensibilisierungsprozeduren - sowohl der Dualen Sensibilisierungsprozedur DSM als auch der Kontinuierlichen Größenschätzung CME - entsprechen nur zum Teil den Erwartungen. Die Sensibilisierungsgeraden beider Sensibilisierungsmaße der DSM, des behavioralen Maßes  $\Delta T$  ebenso wie des subjektiven Maßes  $\Delta S$ , unterscheiden sich in ihrer Steigung, nicht aber in ihrer Lage zwischen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollprobanden. Anders als bei Kleinböhl et al. (1999) sensibilisierten Schmerzpatienten hier also nicht schon bei geringeren Temperaturen als gesunde Probanden,

## 5. Studie I

---

reagierten aber stärker auf relative Veränderungen der Temperatur. Fibromyalgie- und Patienten mit Rückenschmerzen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Sensibilisierung nicht. Ein ähnliches, allerdings umgekehrtes Ergebnis erbrachte die Kontinuierliche Größenschätzung CME: Die Sensibilisierungsgeraden des Sensibilisierungsmaßes  $\Delta CME$  unterscheiden zwar in ihrer Lage, nicht aber in ihrer Steigung zwischen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollprobanden. Schmerzpatienten sensibilisierten hier bereits bei geringeren Temperaturen. Dieses Ergebnis tritt allerdings nur auf, wenn ein gesunder Kontrollproband mit sehr starker Sensibilisierung aussortiert wird. Da bei diesem Kontrollprobanden eine sehr hohe Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  die Grundlage für die Reizstufen der Kontinuierlichen Größenschätzung CME bildete und der gleiche Proband in Studie II eine um 3°C niedrigere Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  angab, kann vermutet werden, dass die starke Sensibilisierung durch eine Überschätzung dieser Schmerzschwelle bedingt war (vgl. 5.3.2e). Durch eine solche Überschätzung von  $PT_{adj}(CME)$  waren die Reize der CME vermutlich durchgängig schmerzhafter als beabsichtigt. Ein Ausschluss dieses Probanden erscheint daher gerechtfertigt.

*Hypothese 1.3* wird also teilweise widerlegt. Zwar findet man bei Schmerzpatienten eine stärkere Sensibilisierung als bei gesunden Kontrollprobanden; diese betrifft jedoch bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur nur die Steigung, bei der Kontinuierlichen Größenschätzung nur die Lage der Sensibilisierungsgeraden.

Zwei Fragen müssen an dieser Stelle beantwortet werden. Erstens: Warum ist in der vorliegenden Studie eine verstärkte Sensibilisierung bei Schmerzpatienten nur hinsichtlich der Steigung beider Sensibilisierungsmaße der DSM zu finden, während sich bei Kleinböhl et al. (1999) Patienten mit chronischem Schmerz sowohl bezüglich der Lage als auch der Steigung der beiden Maße von gesunden Kontrollprobanden unterscheiden? Und zweitens: Warum zeigt sich die im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe verstärkte subjektive Sensibilisierung der Schmerzpatienten bei beiden Kennwerten der Dualen Sensibilisierungsprozedur hinsichtlich der Steigung, im Sensibilisierungsmaß der Kontinuierlichen Größenschätzung dagegen in der Lage der Sensibilisierungsgeraden?

### *Ergebnisse der Dualen Sensibilisierungsprozedur*

Zu der ersten Frage sind zwei Punkte anzumerken. Erstens lag die Reiztemperatur in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden am höchsten und in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten am niedrigsten. Obgleich ein systematischer Einfluss der absoluten Reiztemperatur auf die

Sensibilisierungswerte in der Gruppe der Kontrollprobanden ausgeschlossen wurde (vgl. 5.3.2a), darf diese Tatsache nicht ganz außer Acht gelassen werden. Zweitens unterscheidet sich die hier untersuchte gesunde Kontrollgruppe wesentlich von den gesunden Probanden der Studie von Kleinböhl und Kollegen (1999). Der Unterschied zwischen den beiden Studien besteht nicht in den Ergebnissen der Schmerzpatienten, bei denen in beiden Studien eine deutliche Sensibilisierung zu beobachten ist. Die Kontrollprobanden der älteren Studie sensibilisierten dagegen nur geringfügig - die Sensibilisierungsgeraden beider Maße unterscheiden sich durch eine deutlich höhere Lage und geringere Steigung von den Werten der hier untersuchten Kontrollgruppe.

Was ist an den aktuellen gesunden Kontrollprobanden anders als an der älteren Stichprobe? Die Probanden der aktuellen Untersuchung sind deutlich älter als die Probanden von Kleinböhl und Kollegen (aktuell:  $45.7 \pm 9.2$  Jahre, Median 43.0 Jahre; Kleinböhl et al., 1999:  $30.8 \pm 8.3$  Jahre, Median 27 Jahre). In eine aktuelle Studie (Lautenbacher et al., 2005) wird berichtet, dass temporale Summation bei thermischer Reizung im Alter zunimmt. Möglicherweise liegt hier eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien. Im Hinblick auf die Komorbidität können die beiden Gruppen nicht verglichen werden, da diese Daten von der älteren Stichprobe nicht vorliegen.

Der Unterschied zu der Untersuchung von Kleinböhl et al. (1999) liegt nicht nur in der Gruppe, sondern auch in einer geringfügigen Veränderung der Prozedur. Zwar wurde in beiden Untersuchungen die Duale Sensibilisierungsprozedur eingesetzt; um diese zu optimieren, wurde in der vorliegenden Studie jedoch ein Detail ergänzt, das entscheidend sein könnte: die Ankerprozedur (vgl. 4.3.1, *Selbst eingestellte und tonische Schmerzschwellen* ( $PT_{adj}$ ,  $PT_{ton}$ ,  $PT_{adj}(CME)$ )). Diese zur Erhöhung der Validität eingesetzte Prozedur könnte den so genannten *Centering Bias* (wörtlich „Zentrierungstendenz“) bewirkt haben. Dieses Phänomen wird von Poulton (1979) als Einfluss des Mittelpunktes der vorgegebenen Stimuli beschrieben. Der Autor beschreibt, dass eine Kenntnis des kompletten Stimulationsbereiches (und damit auch dessen Mittelpunktes) bei Probanden zu einer Zentrierung der Antworten auf diesen Bereich führt. Das bedeutet, dass die (bekannte) Spannbreite der objektiven Stimulation als Anhaltspunkt für die Spannbreite der subjektiven Empfindung genommen wird; die Antworten beschränken sich auf diesen Bereich, und der Mittelpunkt der subjektiven Empfindungsskala ist durch die Kenntnis des objektiven Mittelpunktes der Stimulusskala vorgegeben. Falls dieser Effekt hier einen Einfluss hatte, war davon speziell die Lage der Sensibilisierungsgeraden betroffen, da der Nullpunkt für

## 5. Studie I

---

alle drei Gruppen in Richtung der (bekannten) Mitte des Stimulationsbereiches,  $\pm 0$ , verschoben wurde. In diesem Fall wurden Gruppenunterschiede in der Wahrnehmung vermutlich verdeckt. Es kann angenommen werden, dass beide Faktoren - das Alter der Kontrollgruppe sowie der *Centering Bias* - in dieser Studie zu einer Nivellierung gegebenenfalls vorhandener Lageunterschiede der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta T$  und  $\Delta S$  geführt haben.

### *Ergebnisse der Kontinuierlichen Größenschätzung*

Die Erklärung dieses Befundes durch den *Centering Bias* ist insofern besonders wahrscheinlich, als bei der kontinuierlichen Größenschätzung CME, der keine Ankerprozedur vorausging, zwischen gesunden Kontrollprobanden und Schmerzpatienten sehr wohl Lageunterschiede hinsichtlich der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta CME$  zu finden sind. Diese Feststellung führt zu der zweiten oben aufgeworfenen Frage. Selbst wenn man davon ausgeht, dass vorhandene Lageunterschiede zwischen den Gruppen in der Dualen Sensibilisierungsprozedur lediglich durch die Ankerprozedur verdeckt wurden, stellt sich immer noch die Frage, warum sich die Gruppen nicht hinsichtlich der Steigung der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta CME$  unterscheiden. Auch in anderer Hinsicht unterscheiden sich die Ergebnisse der Dualen Sensibilisierungsprozedur von denen der Kontinuierlichen Größenschätzung: So wurden bei der CME bereits Reize der Stufe zwei als schmerzhaft wahrgenommen wurden, obwohl diese ein Grad unter der subjektiven Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  lag. Die vergleichbare Reizstufe bei der DSM dagegen wurde eindeutig als nicht schmerzhaft eingeschätzt (vgl. 5.3.2b). Die Werte der Kontinuierlichen Intensitätseinschätzung CME (CME) streuen in allen Gruppen wesentlich stärker als die Werte der absoluten Intensitätseinschätzung AME (DSM; vgl., 5.3.2b). Zudem zeigen sich bei der CME in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten bei hohen Reizintensitäten Zusammenhänge zwischen der absoluten Stimulustemperatur und dem Sensibilisierungsmaß, bei der DSM jedoch nicht (vgl. 5.3.2a). Und schließlich konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der beiden subjektiven Sensibilisierungsmaße  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  nicht vergleichbar sind, beide Maße also nicht dasselbe messen (vgl. 5.3.2f). Hier lohnt sich also eine genauere Betrachtung der Unterschiede zwischen den beiden Sensibilisierungsprozeduren DSM und CME.

---

*Was unterscheidet die Duale Sensibilisierungsprozedur von der Kontinuierlichen Größenschätzung?*

Tatsächlich unterscheidet sich die Duale Sensibilisierungsprozedur DSM in verschiedenen wichtigen Aspekten von der Kontinuierlichen Größenschätzung CME. Am offensichtlichsten sind dabei die Verwendung des anderen Reizgerätes, die kontinuierliche Erhebung der Intensitätseinschätzung und die mehrfache Darbietung jeder einzelnen Reizstufe. Da die Hitzereizung bei beiden Geräten mit dem gleichen Verfahren erreicht wurde (computergesteuerte Kontaktthermoden, Erwärmung durch Peltier-Verfahren, vgl. 4.2.1) und sämtliche Rahmenbedingungen der Hitzereizung - wie Auflagefläche der Thermode und Temperaturänderungsrate - konstant gehalten wurden, sollte der Wechsel des Reizgerätes keinen signifikanten Einfluss haben. Unterschiede in der Kalibrierung beider Geräte könnten allerdings zu leichten Variationen hinsichtlich der absoluten Reiztemperatur geführt haben; diese können aber höchstens Lageunterschiede der Schwellen und Sensibilisierungsgeraden beeinflussen, nicht aber das Ergebnismuster zwischen den Gruppen verändern.

Auf den möglichen Einfluss der Ankerprozedur vor der DSM wurde bereits eingegangen. Von großer Bedeutung sind außerdem vermutlich zwei weitere Aspekte: Art und Zeitpunkt der Erhebung der betreffenden Sensibilisierungsmaße sowie die diesen zugrunde liegenden Skalen.

Während den Sensibilisierungsmaßen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  für jede Reizstufe ein einzelner Wert zugrunde liegt, kommt  $\Delta CME$  für jede Reizstufe durch die Mittelung von vier Einzelwerten zustande. Hierdurch wird zum Einen die Wahrscheinlichkeit von Ausreißern reduziert, zum Anderen jedoch auch Varianz der Werte insgesamt erhöht, da neben inter- auch intraindividuelle Varianz erfasst wird; hierdurch ist vermutlich die größere Streuung der ebenso ermittelten CME-Werte im Vergleich zu den AME-Werten zu erklären. Die Erfassung von vier Reizstufen durch die CME im Vergleich zu den neun Reizstufen der DSM bewirkt darüber hinaus eine weniger detaillierte Darstellung der Sensibilisierungsfunktion durch die Kontinuierliche Größenschätzung, die dadurch anfälliger für methodische Artefakte wird (siehe auch unten die Erklärung zum quadratischen Trend in der Beziehung zwischen  $\Delta CME$  und relativer Reiztemperatur).

Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  einerseits und  $\Delta CME$  andererseits betrifft den Umstand, dass  $\Delta T$  und  $\Delta S$  ein retrospektives Wahrnehmungsurteil erfordern, während  $\Delta CME$  ein Maß für aktuell empfundene Wahrnehmungsveränderung ist. Ein retrospektives Urteil kann durch Gedächtniseffekte und den Vergleich mit vorangegangenen Reizen beeinflusst sein. Derartige Einflüsse sind bei einem simultan zur Stimulation abgegebenen Urteil

## 5. Studie I

---

unwahrscheinlich, da keine Gedächtnisleistung erforderlich ist und für Vergleichsprozesse keine Zeit bleibt. Dieser zeitliche Aspekt könnte auch einen unterschiedlichen Einfluss affektiver und kognitiver Aspekte auf die verschiedenen Maße zur Folge haben. Nach dem Modell von Price (2000, vgl. 2.2.1.3) ist die kognitive Verarbeitung von Schmerz der affektiven Verarbeitung zeitlich nachgeordnet. Ein aktuell zu treffendes Urteil ist möglicherweise stärker durch unmittelbare affektive Komponenten beeinflusst, da eine kognitive Verarbeitung des Schmerzreizes mehr Zeit in Anspruch nehmen würde. Eventuell ist dadurch die höhere Intensitätseinschätzung der Reize bei der Kontinuierlichen Intensitätseinschätzung CME erklärbar; die kognitive Bewertung des Reizes als „ungefährlich, da nur experimentell“ hat hier wahrscheinlich eine geringere Wirkung als bei der retrospektiven Skala AME. Ähnliche Gründe könnte die bei hohen Reizintensitäten vorliegende Korrelation der  $\Delta$ CME-Werte mit der absoluten Reiztemperatur haben.

Und letztlich unterscheiden sich die Sensibilisierungsmaße der Dualen Sensibilisierungsprozedur von  $\Delta$ CME hinsichtlich der zugrunde liegenden Skalen. Während für  $\Delta$ S eine Temperatureinschätzung vorgenommen werden muss - also die subjektive Einschätzung eines objektiv messbaren Wertes -, und für  $\Delta$ T eine sensorische Empfindung hergestellt werden muss, wird für  $\Delta$ CME ein Urteil über wahrgenommene Intensität von 1 bis 100 abgegeben, also ein rein subjektives Konstrukt erfasst. Diese Intensitätsskala ist nicht normierbar. Aufgrund der stark unterschiedlichen Art der Erfassung ist  $\Delta$ T mit den anderen beiden Maßen nicht direkt vergleichbar; hier wird kein bewusstes Urteil abgegeben, sondern lediglich die Wahrnehmung eines Reizes einem erinnerten Wert abgepasst. Bei beiden anderen Einschätzungen handelt es sich dagegen um explizite, sprachgebundene Urteile. Bei  $\Delta$ CME kann man dennoch von einem verdeckten Verfahren sprechen, da die Probanden sich des eigentlichen Zieles der Einschätzung, nämlich der Erfassung der Wahrnehmungsveränderung, nicht bewusst waren, sondern nur ein aktuelles Wahrnehmungsurteil abzugeben glaubten. Bei  $\Delta$ S wird dagegen ausdrücklich ein Urteil über einen wahrgenommenen Unterschied verlangt.

Was für eine Bedeutung hatten diese unterschiedlichen Urteilsformen für die Messung der subjektiven Sensibilisierung? Vermutlich erfassen die drei Maße unterschiedliche Sensibilisierungsaspekte, auch wenn die Ergebnisse der beiden Maße der Dualen Sensibilisierungsprozedur sehr eng zusammenhängen (vgl. 5.3.3 und 5.4.3). Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse können über die erfassten Aspekte keine klaren Aussagen gemacht werden. Man könnte annehmen, dass es einen verschieden großen Einfluss kognitiver und/oder



affektiver Prozesse auf die verschiedenen Sensibilisierungsmaße gibt, der von dem verdeckten behavioralen Maß  $\Delta T$  über das verdeckte, aber ein explizites Urteil erfassende Maß  $\Delta CME$  bis zu dem offen erfragten, expliziten Maß  $\Delta S$  immer stärker wird. Möglicherweise liegt auch ein stärkerer Einfluss affektiver Prozesse auf  $\Delta CME$  und kognitiver Prozesse auf  $\Delta S$  vor, was mit dem Zeitpunkt der Erfassung (simultan vs. retrospektiv) zusammenhängen könnte. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass kognitive und affektive Komponenten in der Schmerzverarbeitung sehr stark interagieren und nur schwer zu trennen sind (vgl. 2.1.3). Dennoch sollte der Versuch unternommen werden, derartige Vermutungen experimentell zu überprüfen.

Es bleibt die Frage, warum sich Schmerzpatienten und Kontrollprobanden nicht hinsichtlich der Steigung der Sensibilisierungsgeraden von  $\Delta CME$  unterscheiden. Hier muss zusätzlich zu den Unterschieden zwischen der DSM und der CME bedacht werden, was Lage- und Steigungsparameter der Sensibilisierungsfunktionen eigentlich aussagen. Die Lage einer Sensibilisierungsfunktion ist davon abhängig, welche mittlere Sensibilisierung bei einer gegebenen Reiztemperatur vorliegt. Wenn sich zwei Gruppen hinsichtlich der Lage einer Sensibilisierungsgeraden unterscheiden, neigt eine davon zu einer Sensibilisierung bei geringerer Reizintensität; hier spielt wahrscheinlich auch die generelle Schmerzempfindlichkeit, also Sensibilität, eine Rolle. Die Steigung einer Sensibilisierungsfunktion dagegen ist von Unterschieden in der Sensibilisierung bei verschiedenen Reizintensitäten und daher von der Empfindlichkeit eines Probanden für Unterschiede in der Reizintensität abhängig. Letzteres spielt offenbar bei der kontinuierlichen Größenschätzung keine so große Rolle. Das könnte wiederum mit der geringeren Auflösung der CME zusammenhängen, bei der nur vier Reizstufen erfasst werden; möglicherweise reicht das nicht aus, um Gruppenunterschiede zu identifizieren.

#### *Anfälligkeit für methodische Artefakte*

Ein letzter Punkt, der der Erklärung bedarf, betrifft den signifikanten quadratischen Trend in der Beziehung zwischen  $\Delta CME$  und Reiztemperatur, der in allen drei Gruppen auftritt (vgl. 5.3.2e). Eine genauere Betrachtung der Grafiken 20a-c lässt vermuten, dass dieser Trend auf ein methodisches Artefakt zurückzuführen ist. Durch die Erfassung von nur vier Reizstufen, von denen die dritte  $0.7^{\circ}\text{C}$  unter und die vierte  $0.7^{\circ}\text{C}$  über der subjektiven Schmerzschwelle liegt, wird in einem relativ weiten Bereich um die Schwelle herum kein Urteil abgegeben. Die Betrachtung der Abbildungen 18a-c und 19a-c zeigt, dass diese Werte bei den

## 5. Studie I

---

Sensibilisierungsmaßen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  unsystematisch um die Sensibilisierungsgerade streuen. Vermutlich wäre bei  $\Delta CME$  ein ähnliches Muster zu beobachten, wenn auch hier schwelennahe Reizintensitäten erhoben worden wären. Würden die Grafiken 20a-c jeweils um einen fünften Wert in der Mitte ergänzt, der auch nur geringfügig unterhalb der Sensibilisierungsgerade läge, so könnte dies eventuell den quadratischen Trend eliminieren. Es sollte daher überprüft werden, welche Werte  $\Delta CME$  bei schwelennahen Reizintensitäten annimmt, bevor das Vorliegen einer nichtlinearen Beziehung zwischen  $\Delta CME$  und relativer Reizintensität angenommen werden kann.

### **5.4.3 Studie I, 1.4: Vergleich zwischen behavioralem und subjektivem Sensibilisierungsmaß (H1.4)**

Um zu überprüfen, ob bei Fibromyalgiepatienten zusätzlich zu neurobiologischen Prozessen noch ein größerer Einfluss komplexer zerebraler Bewertungsprozesse besteht als bei Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Probanden, wurden die Sensibilisierungsparameter  $\Delta T$  und  $\Delta S$  gegenübergestellt. Es wurde vermutet, dass bei Fibromyalgiepatienten das subjektive Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  stärker ausgeprägt ist als das behaviorale Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$ , während bei Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Probanden keine Divergenz dieser beiden Maße vorliegen sollte.

*Hypothese 1.4* wird durch die vorliegenden Ergebnisse eindeutig widerlegt. In der Gruppe der Fibromyalgiepatienten besteht ein ebenso enger Zusammenhang zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  wie in den anderen Gruppen. Die Beziehung der beiden Parameter untereinander - d. h. Lage und Steigung der Regressionsgeraden von  $\Delta S$  auf  $\Delta T$  - ist in allen drei Gruppen vergleichbar.

Dieses Ergebnis lässt sich auf zwei Arten interpretieren. Entweder trennen die beiden Maße der Dualen Sensibilisierungsprozedur nicht sauber zwischen verschiedenen Stufen der Schmerzwahrnehmung, oder die auf neurobiologische Sensibilisierungsprozesse aufbauende zusätzliche Verzerrung der Schmerzwahrnehmung durch komplexere zerebrale Bewertungsprozesse ist bei Fibromyalgiepatienten nicht, wie vermutet, stärker ausgeprägt als bei gesunden Probanden und Patienten mit Rückenschmerzen.

Für die erste Interpretation spricht die Tatsache, dass die Zusammenhänge der beiden Parameter nicht nur in allen drei Gruppen sehr hoch sind, sondern sich auch in keinem der Gruppenvergleiche unterscheiden. Möglicherweise erfasst auch  $\Delta T$  ein komplexeres Wahrnehmungsurteil. Die hohe Korrelation der beiden Parameter könnte auch prozedurbedingt sein, da die interne Logik der Instruktion dazu auffordert, in beiden Maßen die gleiche Veränderung anzugeben. Um zu überprüfen, ob  $\Delta S$  tatsächlich stärker durch höhere

Wahrnehmungsprozesse wie affektive und kognitive Einflüsse verzerrt wird als  $\Delta T$ , sollten diese Einflüsse systematisch variiert werden, z. B. durch die Kombination der Dualen Sensibilisierungsprozedur mit Stimmungsinduktion und/oder Variation von Aufmerksamkeit oder Antizipation. Die Notwendigkeit einer experimentellen Überprüfung der durch die verschiedenen Parameter erfassten Aspekte der Schmerzsensibilisierung wurde bereits angesprochen (vgl. 5.4.2).

Möglicherweise sind für die vorliegenden Ergebnisse auch die gleichen Mechanismen verantwortlich, die zu einer Sensibilisierung in der Gruppe der Kontrollprobanden führen. Es ist möglich, dass die Kontrollprobanden in dieser Studie den anderen beiden Gruppen zu ähnlich waren, um Unterschiede aufdecken zu können, oder dass die Zentrierung der Antworten durch die Ankerprozedur auch hier einen entscheidenden Einfluss hatte und Unterschiede zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  verdeckte (siehe oben). Bevor eine andere Erklärung angenommen werden kann, muss zunächst der Einfluss dieser prozeduralen Faktoren geklärt werden.

Es ist anzumerken, dass  $\Delta T$  und  $\Delta S$  in keiner der drei Gruppen identische Beträge annehmen. Würden beide Maße dasselbe Konstrukt erfassen, so müssten bei einer Regression von  $\Delta S$  auf  $\Delta T$  der Lageparameter bei 0 und der Steigungsparameter bei -1 liegen, da die Beziehung ja invers ist. Insbesondere der Lageparameter ist allerdings in allen drei Gruppen schwach positiv (vgl. Tab. 17, Abb. 24).  $\Delta S$  ist also sowohl bei den Schmerzpatienten als auch bei den gesunden Kontrollprobanden etwas stärker ausgeprägt als  $\Delta T$ . Das ist auch aus einem Vergleich der Abbildungen 18 und 19 ersichtlich: die durch  $\Delta S$  erfasste Sensibilisierung setzt in allen Gruppen bereits bei nicht schmerzhaften Temperaturen ein. Obgleich dieser Effekt nicht stark ausgeprägt ist, spricht diese Beobachtung dafür, dass zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  systematische Unterschiede bestehen, die allerdings bei Kontrollprobanden und Patienten mit Rückenschmerzen ebenso stark ausgeprägt sind wie bei Fibromyalgiepatienten.

Sollte sich die Trennung der beiden Stufen der Schmerzwahrnehmung durch die Duale Sensibilisierungsprozedur als valide erweisen, muss die zweite Erklärungsvariante in Betracht gezogen werden. Möglicherweise ist die Vermutung, dass bei Fibromyalgiepatienten die Schmerzwahrnehmung durch affektive und kognitive Einflüsse stärker verzerrt wird als bei Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Personen, nicht korrekt. Wie schon die Befunde zu den Hypothesen 1.1 und 1.3 könnte auch dieses Ergebnis die Interpretation stützen, dass im Hinblick auf die Schmerzwahrnehmung keine kategorielle, sondern nur eine graduelle

## 5. Studie I

---

Unterscheidung zwischen Patienten mit Rückenschmerz und Fibromyalgiepatienten möglich ist (siehe oben).

Der enge Zusammenhang zwischen  $\Delta T$  und  $\Delta S$  bei Fibromyalgiepatienten lässt erkennen, dass die subjektive Wahrnehmung des Schmerzreizes bei diesen Patienten sehr konsistent ist. Dieser Befund spricht gegen die Hypervigilanzhypothese (vgl. 2.2.2.1), die eine Steigerung der Schmerzempfindlichkeit durch erhöhte Aufmerksamkeit auf aversive Reize bei Fibromyalgiepatienten postuliert. Es wäre zu erwarten, dass Aufmerksamkeitslenkung komplexe kognitive Prozesse erfordert, die, falls die Trennung der verschiedenen Ebenen der Sensibilisierung durch die Duale Sensibilisierungsprozedur gelungen sein sollte, eher das subjektive Maß  $\Delta S$  betreffen als das behaviorale Maß  $\Delta T$ . Dagegen wäre eine einheitliche Beeinflussung beider Sensibilisierungsmaße durch eine beeinträchtigte Schmerzhemmung, z. B. auf spinaler Ebene (vgl. 2.2.2.1), eine plausible Erklärung für die vorliegenden Ergebnisse.

### **5.4.4 Studie I, 1.5: Zusammenhänge von Chronifizierung der Schmerzerkrankung und Komorbidität mit Schmerzsensibilität und -sensibilisierung (H1.5)**

Die in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge zwischen Schmerzsensibilität und -sensibilisierung und Schmerzchronifizierung sind inkonsistent und entsprechen tendenziell nicht den Erwartungen. Speziell bei den Fibromyalgiepatienten besteht eine negative Beziehung zwischen Schmerzsensibilität und Chronifizierungsdauer in Monaten; in dieser Gruppe nimmt die Schmerzsensibilität mit zunehmender Chronifizierungsdauer ab, während bei Patienten mit Rückenschmerzen kein Zusammenhang erkennbar ist. Zwischen der Schwere der Chronifizierung nach dem CPG und der Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  dagegen besteht eine positive Korrelation, d. h. eine erhöhte Sensibilität bei schwererer Chronifizierung, dies allerdings nur in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen. Die Zusammenhänge zwischen Schmerzsensibilisierung und Chronifizierung sind inkonsistent hinsichtlich der verschiedenen Sensibilisierungsmaße. Vereinzelt finden sich hier vereinzelte Zusammenhänge zwischen verringerter Schmerzsensibilisierung und längerer Chronifizierungsdauer in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerz (vgl. 5.3.4).

Hypothese 1.5a muss daher abgelehnt werden. Zwischen Schmerzempfindlichkeit und Chronifizierungsdauer scheint, wenn überhaupt, ein negativer Zusammenhang zu bestehen; bei längerer Chronifizierungsdauer nimmt die Schmerzempfindlichkeit wieder ab und nähert sich den Werten der gesunden Kontrollprobanden an. Zwischen dem Grad der Chronifizierung nach von

Korff (1992) und der Schmerzempfindlichkeit konnten keine Zusammenhänge identifiziert werden.

Dieses Ergebnis lässt Zweifel daran aufkommen, ob die Dauer der Schmerzerkrankung ein geeignetes Maß für ihre Chronifizierung ist. Dieses Maß beinhaltet nicht die Beeinträchtigung durch den Schmerz; es gibt auch Schmerzpatienten, die ihre Schmerzen, insbesondere wenn sie schon lange damit leben, gut bewältigen können. Es ist gut vorstellbar, dass diese Patienten die affektive und kognitive Bewältigung klinischer Schmerzen so gut gelernt haben, dass auch experimenteller Schmerz als weniger aversiv und bedrohlich wahrgenommen wird.

Zwischen den Werten des *Chronic Pain Grade* nach von Korff (1992), der die *Beeinträchtigung* durch die Schmerzerkrankung misst, und der Schmerzempfindlichkeit bestehen in keiner der Gruppen substantielle Zusammenhänge. Aufgrund der vorliegenden Daten kann also nicht auf bedeutsame Beziehung zwischen der Beeinträchtigung durch klinischen Schmerz und der experimentellen Schmerzempfindlichkeit geschlossen werden.

Sowohl Depressivität nach der ADS als auch habituelle Ängstlichkeit nach dem STAI hängen nicht etwa bei den Schmerzpatienten, sondern nur in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden in der erwarteten Weise mit der Schmerzempfindlichkeit zusammen. Das betrifft sowohl die nozizeptive Sensibilität als auch, allerdings nur im Zusammenhang mit der Depressivität, Sensibilisierungsmaße. Dieser Befund überrascht nicht nur, weil aufgrund der vermuteten Beziehungen zwischen Angst, Schmerz und operanter Konditionierung ein solcher Zusammenhang speziell für die Schmerzpatienten erwartet wurde (vgl. 5.1), sondern auch, weil die Depressivitäts- und Ängstlichkeitswerte in der Kontrollgruppe weit unter denen der anderen Gruppen liegen. Bei einer Betrachtung der Abbildungen 30 und 31 fällt allerdings auf, dass die Streuung sowohl der Schwellen- als auch der Komorbiditätswerte in den beiden Gruppen der Schmerzpatienten wesentlich größer ist als in der gesunden Kontrollgruppe. Möglicherweise sind die Patientengruppen hinsichtlich beider Merkmale - d.h. der Schmerzempfindlichkeit und der psychischen Komorbidität - heterogener als die gesunden Kontrollprobanden, wodurch eventuell bestehende Zusammenhänge überdeckt worden sein könnten. Hier wäre der Versuch einer Identifikation von Subgruppen anhand einer größeren Stichprobe sinnvoll. Verschiedene Studien berichten bereits von einer Unterscheidung mehrerer Subgruppen bei Fibromyalgiepatienten, die unter anderem im Ausmaß ihrer Komorbidität variieren (Giesecke et al., 2003; Thieme et al., 2004, vgl. 2.2.2.2). Möglicherweise sind auch bei Patienten mit Rückenschmerzen verschiedene Gruppen zu identifizieren, in denen Schmerzempfindlichkeit und psychische Komorbidität auf

## 5. Studie I

---

verschiedene Arten zusammenhängen. Interessant wäre auch hier eine Überprüfung der Patienten mit Rückenschmerzen auf eine eventuell vorliegende subsyndromale Fibromyalgie (vgl. 5.4.1b). Zwischen Furcht-Vermeidung nach dem FABQ und Schmerzempfindlichkeit gibt es in keiner der beiden Patientengruppen signifikante Korrelationen. Hier sollte allerdings der Versuch unternommen werden, diese Analyse anhand einer größeren Stichprobe zu wiederholen. In diesem Zusammenhang wäre es sinnvoll, kognitive und affektive Variablen wie Angst vor der Untersuchung, Kognitionen über die Untersuchung oder Vertrautheit mit experimentellen Situation in die Analyse mit einzubeziehen.

Eine Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Schmerzsensibilität und -sensibilisierung einerseits und ADS, STAI und FABQ andererseits zeigt also, dass Hypothese 1.5b ebenfalls durch die vorliegenden Daten falsifiziert wird. In der vorliegenden Studie konnte bei Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen kein substantieller Zusammenhang zwischen Schmerzempfindlichkeit einerseits und Komorbidität mit Depression und Ängstlichkeit bzw. Furcht-Vermeidung festgestellt werden.

Als letzter Punkt ist zu nennen, dass nozizeptive Sensibilitätsmaße in stärkerer und konsistenterer Weise mit Schmerzchronifizierung, Depressivität und Ängstlichkeit zusammenhängen als Sensibilisierungsmaße. Dieser Befund spricht wiederum dafür, dass Schmerzsensibilisierung - wie unter 5.4.2 diskutiert - ein heterogenes Konstrukt ist. Wenn man von Zusammenhängen zwischen Sensibilisierung und psychischer Komorbidität sprechen kann, dann scheinen am ehesten Aspekte betroffen zu sein, die durch die Sensibilisierungsmaße  $\Delta S$  und  $\Delta CME$  erfasst werden (vgl. 5.4.2). Das ist insofern einleuchtend, als diese beiden Sensibilisierungsmaße vermutlich am ehesten durch kognitive und affektive Prozesse beeinflusst werden. Da diese Vermutung aber anhand der vorliegenden Arbeit weder nachgewiesen noch widerlegt werden kann, wäre es auch vor dem Hintergrund der Ergebnisse zu Hypothese 1.5 wichtig, die Charakteristika der verschiedenen Sensibilisierungsmaße in weiter führenden Studien genauer zu untersuchen.

---

### 5.5 Studie I: Fazit

In der vorliegenden Studie wurde bei Fibromyalgiepatienten eine ausgeprägte, generalisierte Hyperalgesie gefunden, die sowohl Schmerzsensibilität als auch Schmerzsensibilisierung betraf. Dieser Befund war einheitlich für alle erfassten Maße der Schmerzwahrnehmung nachzuweisen, betraf allerdings selektiv das nozizeptive System. Auch bei Patienten mit unspezifischem chronischem Rückenschmerz fanden sich Hinweise auf eine verstärkte Schmerzwahrnehmung, wenngleich weniger stark ausgeprägt als in der Fibromyalgiegruppe. Dieses Ergebnis stützt die Vermutung, dass die Trennung zwischen Fibromyalgie und Rückenschmerz weniger klar ist, als die diagnostischen Kriterien es vorgeben. Möglicherweise könnte eine Subgruppen- und/oder Clusteranalyse an einer größeren Stichprobe Aufschluss darüber geben, inwieweit die psychophysikalischen Parameter der Schmerzwahrnehmung auf einen kontinuierlichen Übergang zwischen beiden Schmerzsyndromen hindeuten. In jedem Fall scheinen auch bei Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz Prozesse einzusetzen, die im Sinne eines Schmerzgedächtnisses zu interpretieren sind.

Im Hinblick auf die verschiedenen Sensibilisierungsmaße sind in dieser Untersuchung methodische Probleme zu identifizieren. Es ist nicht bekannt und wird aus den vorliegenden Ergebnissen auch nicht klar ersichtlich, welche Aspekte der Schmerzsensibilisierung durch die verschiedenen Maße erfasst werden. Aus diesem Grund ist auch der Vergleich des behavioralen Maßes  $\Delta T$  mit dem subjektiven Maß  $\Delta S$  in den drei untersuchten Gruppen schwer zu interpretieren. Die Beziehung zwischen beiden Parametern ähnelt sich in allen Gruppen sehr stark. Falls die zu Beginn getroffenen Annahmen über die Beteiligung komplexerer zerebraler Bewertungsprozesse am  $\Delta S$ -Urteil zutreffen, spricht dies eher gegen die Hypervigilanzhypothese und für die Annahme beeinträchtigter Schmerzhemmung bei Fibromyalgie (vgl. 2.2.2.1 und 5.4.3). Bevor man diesen Schluss allerdings ziehen darf, müssen die durch die verschiedenen Sensibilisierungsmaße erfassten Aspekte der Schmerzsensibilisierung genauer untersucht werden (vgl. 7).

Zwischen der Dauer der Schmerzchronifizierung und einzelnen Parametern der Schmerzempfindlichkeit bestehen in den beiden Patientengruppen inverse Beziehungen; allerdings ist anzuzweifeln, ob die Chronifizierungsdauer ein geeignetes Maß für Chronifizierung von Schmerz ist. Abgesehen davon scheinen die Veränderungen der Schmerzwahrnehmung weitgehend unabhängig von der Chronifizierung des Schmerzsyndroms zu sein, was dafür

## 5. Studie I

---

spricht, dass sich Veränderungen der Schmerzwahrnehmung im Sinne eines Schmerzgedächtnisses sehr schnell ausbilden.

Positive Zusammenhänge zwischen Schmerzwahrnehmung und depressiver und ängstlicher Komorbidität waren nur in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden zu identifizieren. Beide Gruppen von Schmerzpatienten schienen in dieser Hinsicht heterogen zu sein. Unter 2.2.2.1 wurden verschiedene Studien angesprochen, in denen Fibromyalgiepatienten auch hinsichtlich ihrer Komorbidität in Subgruppen unterteilt wurden; diese Existenz von Subgruppen könnte auch eine Erklärung für die hier vorgestellten Ergebnisse sein. Zusammenhänge zwischen Schmerzwahrnehmung und Furcht-Vermeidung konnten in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Auch bei der Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Schmerzsensibilisierung und Schmerzchronifizierung sowie depressiver und ängstlicher Komorbidität fällt eine Inkonsistenz der verschiedenen Sensibilisierungsmaße auf. Hier ist erneut darauf hinzuweisen, dass für eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse zunächst untersucht werden muss, welche Sensibilisierungsaspekte von den einzelnen Parametern erfasst werden.



## **6. Studie II: Funktionelle Topographie der Schmerzwahrnehmung und –sensibilisierung bei gesunden Probanden und chronischen Schmerzpatienten**

*Wenn unser Gehirn so einfach wäre, dass wir es verstehen könnten, dann wären wir so dumm, dass wir es trotzdem nicht verstehen könnten. (Jostein Gaarder, 1998)*

### **6.1 Fragestellungen**

Studie II soll zwei Fragestellungen beantworten. Die erste betrifft die zerebralen Korrelate der Schmerzsensibilität (d. h. subjektiv schmerzhafter bzw. nicht schmerzhafter Reize), während es in der zweiten um neuronale Entsprechungen der Schmerzsensibilisierung (d. h. dynamischer Veränderungen der Schmerzwahrnehmung im Zeitverlauf) geht.

Zur Beantwortung der Fragestellung 2.1 wurde die funktionelle Topographie der subjektiven Schmerzwahrnehmung überprüft. Im direkten Vergleich zwischen Fibromyalgie- und Patienten mit Rückenschmerzen sowie gesunden Probanden sollte ermittelt werden, ob bei subjektiv gleicher Schmerzintensität die gleichen Gehirnstrukturen aktiviert werden (*pain neuromatrix*, vgl. 2.1.2) oder ob sich die Aktivierung zwischen den Gruppen unterscheidet. Dabei wird auf die Ergebnisse der Studie I Bezug genommen, die zeigen, dass sich die drei untersuchten Gruppen in der subjektiven Wahrnehmung des Schmerzes deutlich unterscheiden. Ausgehend von Derbyshire et al. (2002) und Gracely et al. (2002) (vgl. 2.2.2.2) wird vermutet, dass eine einheitliche Aktivierung zu finden ist, da nicht mit objektiv, sondern mit subjektiv vergleichbaren Stimulusintensitäten gearbeitet wurde. Die Aktivierung der schmerzverarbeitenden Hirnareale sollte also mit der subjektiven, weniger mit der objektiven Reizintensität korreliert sein. Aufgrund dieser Annahme wird weiterhin vermutet, dass der Wechsel zwischen subjektiv schmerzhafter und nicht schmerzhafter Stimulation in den drei Gruppen unabhängig von der objektiven Reizintensität eine vergleichbare Veränderung der Aktivierungstopographie bewirkt. Explorativ sollte zudem ermittelt werden, ob und in welchen Regionen der *pain neuromatrix* Variationen der Stimulusintensität unabhängig von der Schmerzhaftigkeit der Reize verarbeitet werden.

Aus diesen theoretischen Überlegungen ist folgende Hypothese abzuleiten:

*H2.1: Es findet sich ein schmerzspezifisches zerebrales Aktivierungsmuster, das sich bei Schmerzpatienten und gesunden Probanden bei subjektiv gleicher Schmerzintensität nicht unterscheidet. Involvierte Regionen sind der primäre somatosensorische Kortex*

*(SI) (kontralateral zur Stimulation), der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) (bilateral), der insuläre Kortex (bilateral), der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) (bilateral), der anteriore cinguläre Kortex (ACC) und der Thalamus. Der Vergleich der zerebralen Aktivierungstopographie bei subjektiv schmerzhafter gegenüber nicht schmerzhafter Stimulation zeigt in allen drei Gruppen eine vergleichbar geringere Aktivierung in den oben genannten Arealen bei nicht schmerzhafter Stimulation. Dieser Befund ist nicht von der objektiven Reizintensität abhängig.*

Die zweite Fragestellung betrifft die funktionelle Topographie der Sensibilisierung, d. h. ob funktionelle Korrelate subjektiver Sensibilisierungsprozesse zu finden sind. Da in beiden Patientengruppen eine starke Sensibilisierung festzustellen war (vgl. Studie I), wird erwartet, dass sich deren Korrelate auf zerebraler Ebene finden lassen. Es wird angenommen, dass Schmerzsensibilisierung ebenso wie Schmerzsensibilität von sensorischen, emotionalen und kognitiven Prozessen beeinflusst wird; daher wird die Korrelation der zerebralen Aktivierung mit der subjektiven Sensibilisierung oder Habituation in allen in H2.1 genannten schmerzrelevanten Areale überprüft.

In diesem Zusammenhang wird folgende zweite Hypothese formuliert:

*H2.2: Es lassen sich zerebrale Korrelate subjektiver Sensibilisierungsprozesse bei tonischer Schmerzreizung in Form einer Aktivitätssteigerung in einem oder mehreren der in H2.1 genannten Hirnarealen feststellen. Soweit hinsichtlich der Sensibilisierungsprozesse Gruppenunterschiede bestehen, lassen sich diese auch im Verlauf der zerebralen Aktivierung während tonischer Reizung nachweisen.*

Die Hypothesen 2.1 und 2.2 lassen sich folgendermaßen operationalisieren:

2.1 In allen drei Gruppen findet man hinsichtlich der funktionellen Aktivierungstopographie während der schmerzhaften Reize der kontinuierlichen Größenschätzung CME ein einheitliches Aktivierungsmuster, das den kontralateralen primären somatosensorischen Kortex SI, bilateral den sekundären somatosensorischen Kortex SII, den insulären Kortex INS und den dorsolateralen präfrontalen Kortex DLPFC sowie den anterioren cingulären Kortex ACC und den Thalamus umfasst. Während der nicht schmerzhaften Reize der CME findet

sich in allen drei Gruppen gleichermaßen eine geringere Aktivierung in den oben genannten Arealen. Dies ist auch der Fall, wenn sich die objektive Reizintensität in den drei Gruppen signifikant unterscheiden sollte.

2.2 In allen drei Gruppen sind in unter 2.1 genannten Hirnarealen funktionelle Aktivierungskorrelate zum Verlauf der kontinuierlichen subjektiven Intensitätseinschätzung CME feststellbar, die als funktionelle Entsprechung von Sensibilisierungsprozessen interpretiert werden können. Falls sich die Gruppen hinsichtlich des Sensibilisierungsmaßes  $\Delta$ CME unterscheiden, sind diese Unterschiede auch hinsichtlich des Aktivierungsverlaufes zu beobachten.

## **6.2 Methodik**

### **6.2.1 Allgemeine Methodik**

Für eine genaue Beschreibung der in Studie II untersuchten Stichprobe vgl. 4.1. Die Probanden wurden nach einer Bestimmung ihrer Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  (vgl. 4.3.1) im Tomographen positioniert. Nach einer zu diagnostischen Zwecken bestimmten FLAIR-Sequenz wurde eine T1-gewichtete MP-Rage-Anatomie erhoben. Auf eine kurze Überprüfung der Daten folgte als Sensibilisierungsprozedur die Kontinuierliche Größenschätzung (CME, Kleinböhl et al. 2002, vgl. 4.3.3). Parallel dazu wurde die Gehirnaktivität durch eine T2\*-gewichtete EPI-Sequenz erfasst (für eine genauere Beschreibung der Methoden vgl. 4.3.4). Die Untersuchung fand im DKFZ Heidelberg statt und dauerte ca. 2 Stunden. Die reine Messzeit betrug ca. 45 Minuten. Die Auswertung der funktionellen Aktivierungsdaten ist unter 4.6.3 beschrieben. Aufgrund der geringen Stichprobengrößen von acht Probanden pro Gruppe wurde auf einen statistischen Gruppenvergleich der psychophysikalischen Parameter (d.h. der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwellen  $PT_{adj}(CME)$ , der absoluten Intensitätsschätzung CME und des Sensibilisierungsmaßes  $\Delta$ CME, vgl. 4.3) verzichtet. Die Werte der Probanden werden stattdessen deskriptiv dargestellt.

### **6.2.2 Versuchsplanung / abhängige Variablen**

Fragestellung 2.1 wird durch ein zweifaktorielles Design mit einem dreistufigen Gruppenfaktor und einem zweistufigen Messwiederholungsfaktor untersucht (Tab. 19). Der Gruppenfaktor besteht dabei in der Zugehörigkeit zu einer der drei Versuchsgruppen (Faktor 1: *Gruppe*). Der Messwiederholungsfaktor besteht im Vergleich der subjektiv schmerzhaften mit der subjektiv nicht schmerzhaften Stimulation (Faktor 2; *Schmerzhaftigkeit*).

**Tab. 19: Versuchsplan der Studie II, 2.1 (funktionelle Aktivierungstopographie der Schmerzsensibilität)**

Faktor 1: Gruppe	Faktor 2: Schmerzhaftigkeit											
	schmerzhaft						nicht schmerzhaft					
	SI <sub>li</sub>	SII <sub>li/re</sub>	INS <sub>li/re</sub>	DLPFC <sub>li/re</sub>	ACC	THAL	SI <sub>li</sub>	SII <sub>li/re</sub>	INS <sub>li/re</sub>	DLPFC <sub>li/re</sub>	ACC	THAL
FMS	S2a <sup>1</sup>	S2a	S2a	S2a	S2a	S2a	S2a	S2a	S2a	S2a	S2a	S2a
URS	S2b <sup>1</sup>	S2b	S2b	S2b	S2b	S2b	S2b	S2b	S2b	S2b	S2b	S2b
KG	S2c <sup>1</sup>	S2c	S2c	S2c	S2c	S2c	S2c	S2c	S2c	S2c	S2c	S2c

<sup>1</sup>n = 8; S2a: Stichprobe der Fibromyalgiepatienten, Studie II; S2b: Stichprobe der Patienten mit Rückenschmerzen, Studie II; S2c: Stichprobe der Kontrollgruppe, Studie II; SI: Aktivierung im primären somatosensorischen Kortex; SII: Aktivierung im sekundären somatosensorischen Kortex; INS: Aktivierung im anterioren insulären Kortex; DLPFC: Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex; ACC: Aktivierung im anterioren cingulären Kortex; THAL: Aktivierung im Thalamus; li: links; re: rechts.

Hypothese 2.1 wird durch einen Kontrast zwischen dem individuellen Verlauf der kontinuierlichen subjektiven Intensitätseinschätzung CME und den objektiven Stimulusregressoren überprüft (Tab. 20). Durch dieses Vorgehen sollte der Anteil der zerebralen Aktivierung erfasst werden, der nur durch die subjektiv wahrgenommene Reizintensität und nicht durch die Stimulationsbedingung erklärbar ist. Die Zugehörigkeit zu den drei Versuchsgruppen wird wiederum als Gruppenfaktor verwendet (Faktor 1: *Gruppe*). In Tabelle 21 werden die unabhängigen und abhängigen Variablen aus Studie II beschrieben.

**Tab. 20: Versuchsplan der Studie II, 2.2 (funktionelle Aktivierungstopographie der Schmerzsensibilisierung)**

Faktor 1: Gruppe	Continuous Magnitude Estimation CME					
	SI <sub>li</sub>	SII <sub>re/li</sub>	INS <sub>re/li</sub>	DLPFC <sub>re/li</sub>	ACC	THAL
FMS	S2a <sup>1</sup>	S2a	S2a	S2a	S2a	S2a
URS	S2b <sup>1</sup>	S2b	S2b	S2b	S2b	S2b
KG	S2c <sup>1</sup>	S2c	S2c	S2c	S2c	S2c

<sup>1</sup>n = 8; S2a: Stichprobe der Fibromyalgiepatienten, Studie II; S2b: Stichprobe der Patienten mit Rückenschmerzen, Studie II; S2c: Stichprobe der Kontrollgruppe, Studie II; SI: Aktivierungsverlauf im primären somatosensorischen Kortex; SII: Aktivierungsverlauf im sekundären somatosensorischen Kortex; INS: Aktivierungsverlauf im anterioren insulären Kortex; DLPFC: Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex; ACC: Aktivierungsverlauf im anterioren cingulären Kortex; THAL: Aktivierung im Thalamus; li: links; re: rechts.

**Tab. 21: Studie II: Unabhängige (UV) und abhängige (AV) Variablen**

	Studie II, 2.1 (Topographie der Sensibilität)	Studie II, 2.2 (Topographie der Sensibilität)
Gruppenfaktor (UV)	Gruppe • FMS URS KG	
Wiederholungsfaktor (UV)	Schmerzhaftigkeit  Intensität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schmerzhaft</li> <li>• nicht schmerzhaft</li> </ul> 4 Stufen
Messvariablen (AV)	zerebrale Aktivierungstopographie (Zielregionen SI kontralateral, SII bilateral, INS bilateral, ACC, THAL)	Korrelation des zerebralen Aktivierungsverlaufes (Zielregionen SI kontralateral, SII bilateral, INS bilateral, DLPFC bilateral, ACC, THAL) mit CME

FMS = Gruppe der Fibromyalgiepatienten; URS: Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen; KG: Gruppe der gesunden Kontrollprobanden, SI: primärer somatosensorischer Kortex; SII: sekundärer somatosensorischer Kortex; INS: insulärer Kortex; DLPFC: dorsolateraler präfrontaler Kortex.; ACC: anteriorer cingulärer Kortex; THAL: Thalamus; CME: kontinuierliche Intensitätseinschätzung (*Continuous Magnitude Estimation*)

## 6.3 Ergebnisse

### 6.3.1 Schmerzschwellen und Sensibilisierung

Die Ergebnisse der Schmerzschwellenerhebung ( $PT_{adj}(CME)$ ) und der Sensibilisierungsprozedur (CME,  $\Delta CME$ ) werden aufgrund der geringen Stichprobenzahlen rein deskriptiv dargestellt (s.o.). Tabelle 22 bietet einen Überblick über die Kennwerte der selbst eingestellten Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$ , die als Grundlage für die Reizstufen der Kontinuierlichen Größenschätzung CME gewählt wurde, in den drei Gruppen. Anders als in Studie I sind die Werte der selbst eingestellten phasischen Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  in Abbildung 32 nicht als Boxdiagramms, sondern als Streudiagramme dargestellt, da diese eine Betrachtung der Einzelwerte erlauben, wobei allerdings die Werte einiger Probanden übereinander liegen und daher nicht gut zu trennen sind. In der Abbildung ist deutlich zu erkennen, dass die Schmerzschwellen der Patienten mit Rückenschmerzen ebenso wie die der gesunden Kontrollprobanden tendenziell über den Werten der Fibromyalgiepatienten liegen.

## 6. Studie II

Eine Ausnahme bildet ein Patient mit Rückenschmerzen, der einen extrem niedrigen Schwellenwert aufweist (vgl. Abb. 32, Pb. 38). Die Stimulustemperaturen waren also in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten in den meisten Fällen deutlich niedriger als in den anderen beiden Gruppen.

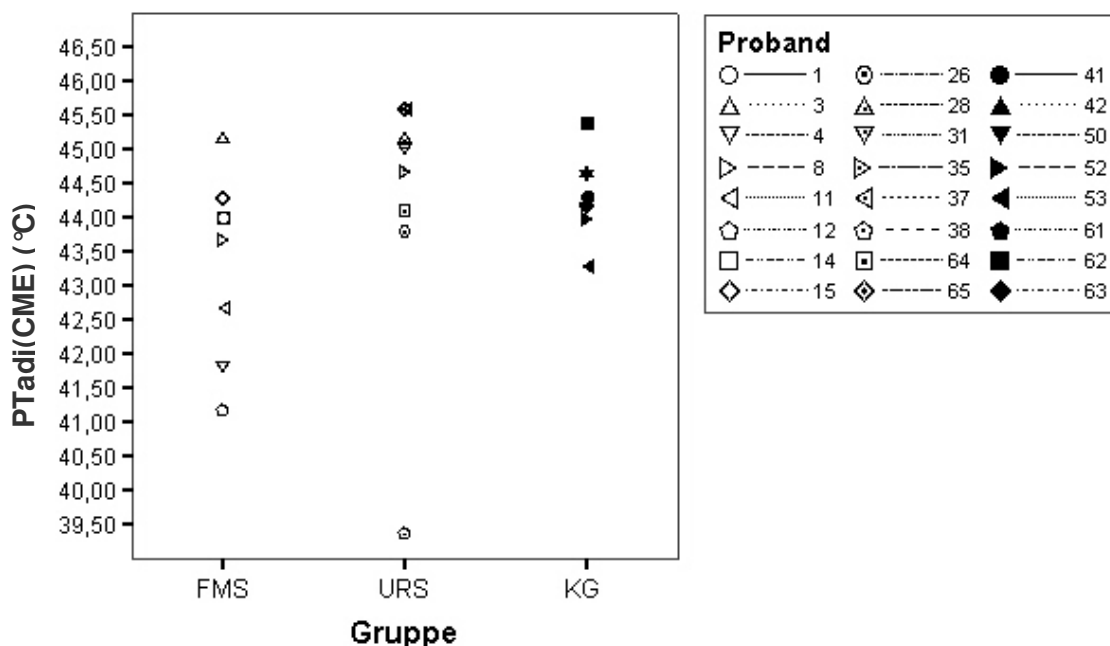


Abb. 32: Gruppenweise Darstellung der selbst eingestellten Schmerzschwelle PTadj(CME). Dargestellt sind die Einzelwerte der Probanden.

**Tab. 22: Darstellung der Schmerzschwelle PTadj(CME) in den drei Gruppen**

	FMS <sup>a</sup>	URS <sup>a</sup>	KG <sup>a</sup>
PTadj(CME) (°C)	43.36 (1.35);	44.18 (2.04);	44.34 (0.60);
M (SD); Med	43.85	44.85	44.25

<sup>a</sup> n = 8. M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Med = Median. FMS: Gruppe der Fibromyalgiepatienten; URS: Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen; KG: Gruppe der gesunden Kontrollprobanden.

Um die zerebrale Aktivierung bei schmerzhaften Hitzereizen mit der Aktivierung bei nicht schmerzhaften Wärmereizen vergleichen zu können, musste gewährleistet sein, dass die Kontinuierliche Größenschätzung (*Continuous Magnitude Estimation*, CME) tatsächlich zwischen schmerzhaften und nicht schmerzhaften Durchgängen trennte. Um das zu überprüfen, wurde wiederum die absolute Intensitätseinschätzung CME (*Continuous*

*Magnitude Estimation*) am Ende jedes Reizes verwendet (vgl. 5.3.2b). Wie unter 4.3.3 beschreiben orientiert sich die Intensität der Stimuli in der Kontinuierlichen Größenschätzung CME an der individuellen Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  (Reizstufe 1:  $PT_{adj}(CME) - 1.0^{\circ}C$ ; Reizstufe 2:  $PT_{adj}(CME) - 0.7^{\circ}C$ ; Reizstufe 3:  $PT_{adj}(CME) + 0.7^{\circ}C$ ; Reizstufe 4:  $PT_{adj}(CME) + 1.3^{\circ}C$ ). Die Reizstufen 1 und 2 sollten also als nicht schmerzhaft, die Reizstufen 3 und 4 als schmerzhaft empfunden werden.

Die Skala CME erlaubte Einstellungen zwischen 0 („kein Schmerz“) über 40 („gerade eben schmerzhaft“) bis 100 („sehr starker Schmerz“) (vgl. 4.3.2). Die Werte absoluten Intensitätseinschätzung sollten also bei den Reizstufen 1 und 2 im nicht schmerzhaften Bereich (unter 40), bei den Reizstufen 3 und 4 im schmerzhaften Bereich (über 40) liegen (vgl. 5.3.3).

Abbildung 33 zeigt die Beziehung zwischen Reiztemperatur und CME für jeden einzelnen Probanden, wobei jeweils die vier Werte für jede Reizstufe gemittelt wurden. Aus Gründen der Anschaulichkeit wurden für jede Gruppe die lineare Regressionsgerade der CME auf die Reiztemperatur dargestellt. Wie deutlich zu erkennen ist, ist die Trennung zwischen schmerzhaften und nicht schmerzhaften Reizen nur in der Gruppe der Kontrollprobanden gelungen. Nur von einem Probanden wurde bereits Reizstufe 1 als „gerade eben schmerzhaft“ empfunden. Bei allen anderen Kontrollprobanden lagen die Einschätzungen der Reizstufen 1 und 2 im nicht schmerzhaften Bereich, während die Reizstufen 3 und 4 von den meisten Probanden als schmerzhaft eingeschätzt wurden (vgl. Abb. 33c). In der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen findet man ein ähnliches Bild, wobei allerdings die Werte eines einzelnen Probanden dadurch auffallen, dass sie durchgehend im nicht schmerzhaften Bereich und unter denen aller anderen Patienten mit Rückenschmerzen liegen (vgl. Abb. 33b). Es handelt sich bei diesem Probanden um die Person mit der extrem niedrigen Schmerzschwelle (Pb. 38, vgl. Abb. 32), was vermuten lässt, dass die Schmerzschwelle in diesem Fall unterschätzt wurde. Da die Reizstufen der Kontinuierlichen Größenschätzung an der Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  orientiert waren, führte die niedrige Schwelleneinschätzung offenbar dazu, dass die Trennung nicht schmerzhafter von schmerzhaften Reizstufen hier nicht gelang.

In der Gruppe der Fibromyalgiepatienten sieht das Muster anders aus. Auch hier ist bei einem Probanden, dessen Schwelle allerdings im mittleren Bereich liegt, eine durchgängig nicht schmerzhaft Reizbeurteilung zu finden (Pb. 1). Es handelt sich dabei um einen der beiden männlichen Fibromyalgiepatienten. Bei den anderen Fibromyalgiepatienten ist dagegen eine deutliche Tendenz zu einer höheren Einschätzung der Schmerzhaftigkeit zu beobachten, wobei

## 6. Studie II

in vielen Fällen schon die Reizstufen 1 und 2 als schmerzhaft wahrgenommen wurden. Es ist also zu erkennen, dass in dieser Gruppe die Trennung zwischen nicht schmerzhaften und schmerzhaften Reizen nicht optimal gelang, da viele Probanden trotz objektiv niedrigerer Stimulustemperaturen schon ursprünglich unerschwellige Wärmereize als schmerzhaft wahrnahmen.

Diese Befundlage ist von großer Bedeutung für die Ergebnisse der funktionellen Kernspintomographie, da damit in Frage gestellt ist, ob die sich schmerzhaften und nicht schmerzhaften Stimulationsbedingungen hinsichtlich der zerebralen Aktivierung in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten sinnvoll vergleichen lassen. Auch die genannten Einzelfälle müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

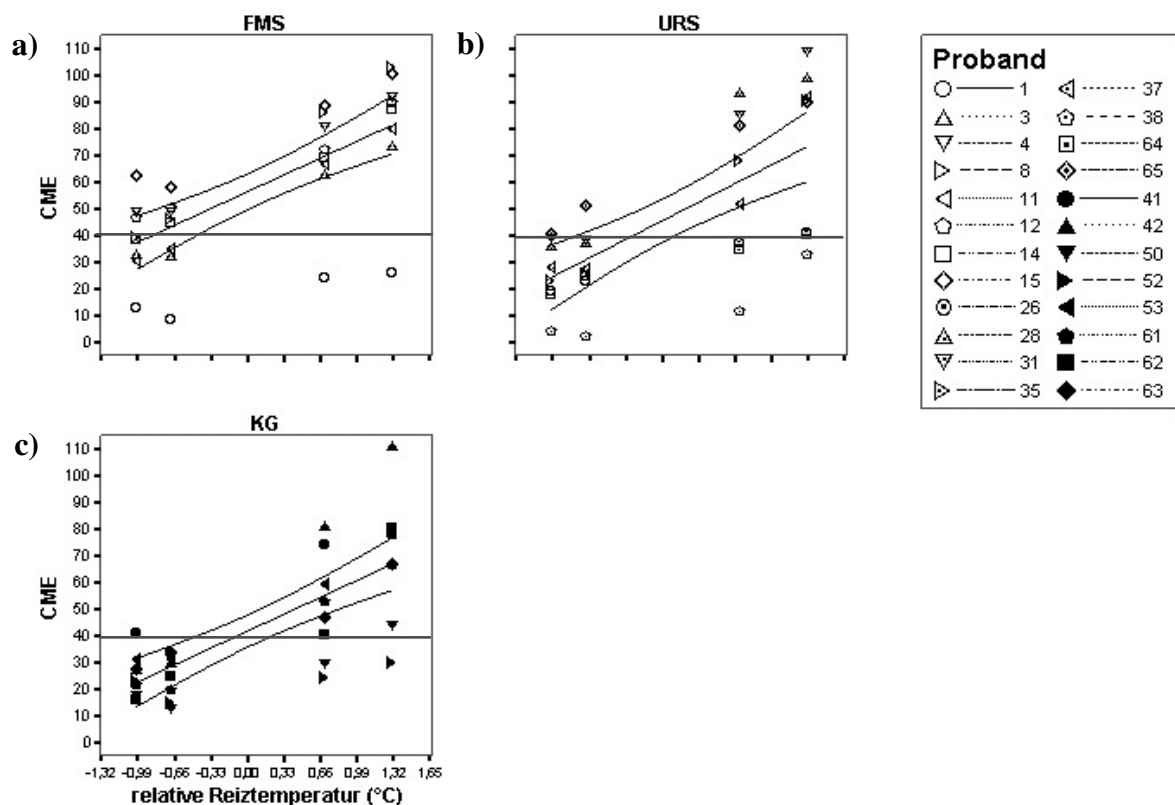


Abb. 33a-c: Lineare Regression des absoluten Intensitätsmaßes CME auf die absolute Reiztemperatur (Reizstufe). a) FMS, b) URS, c) KG. Dargestellt sind die über die Reizstufen gemittelten Werte für jeden Probanden, die Regressionsgerade sowie die Konfidenzintervalle (95%).

Zur Erfassung der Sensibilisierung bei tonischer Hitzereizung wurde das subjektive Sensibilisierungsmaß  $\Delta CME$  (vgl. 4.3.3) erhoben. Abbildung 34 zeigt die über alle vier



Wiederholungen pro Reizstufe gemittelten  $\Delta$ CME-Werte für jeden einzelnen Probanden. Hier sind keine bedeutenden Gruppenunterschiede zu erkennen; lediglich die Streuung ist in der Gruppe der Kontrollprobanden etwas geringer als in den anderen beiden Gruppen, was aber vermutlich durch Extremwerte in den anderen beiden Gruppen zurückzuführen ist (vgl. Abb 34a und b, Proband 3 und 28). In allen drei Gruppen liegt eine schwache Sensibilisierung bei schmerzhafter tonischer Reizung vor.

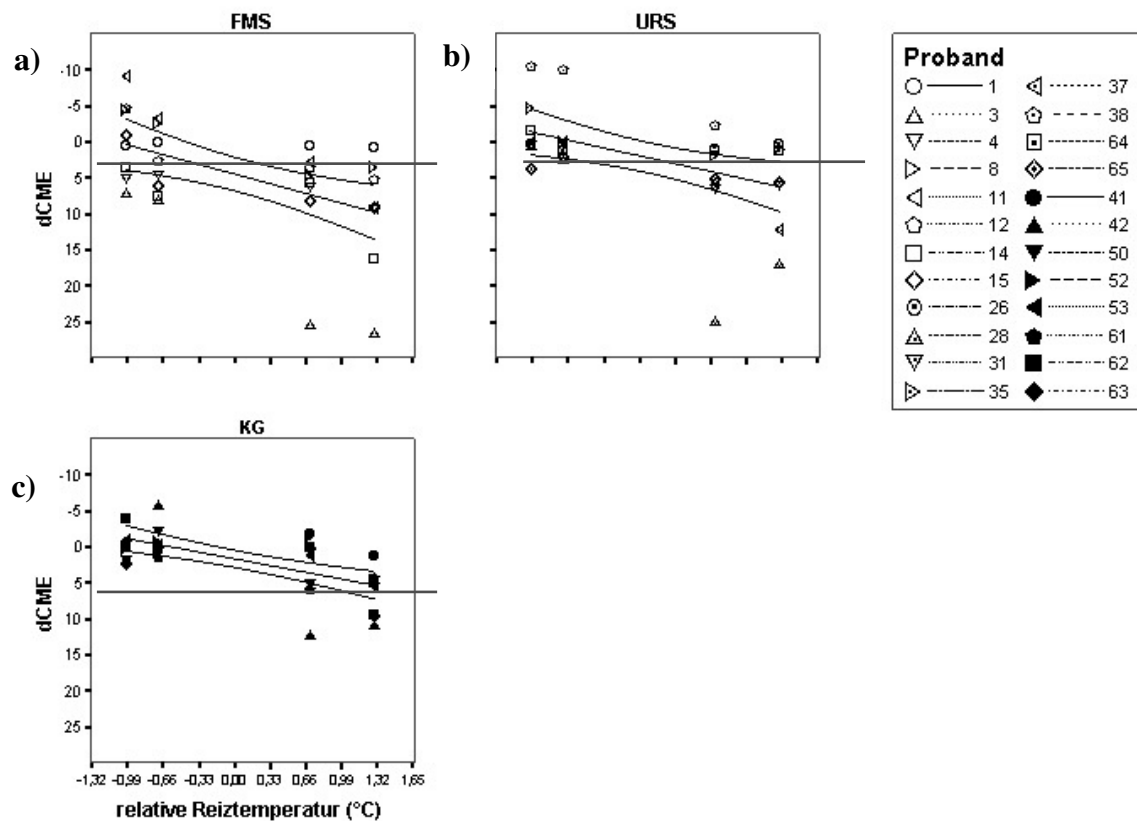


Abb. 34a-c: Lineare Regression des Sensibilisierungsmaßes  $\Delta$ CME auf die absolute Reiztemperatur (Reizstufe). a) FMS, b) URS, c) KG. Dargestellt sind die über die Reizstufen gemittelten Werte für jeden Probanden, die Regressionsgerade sowie die Konfidenzintervalle (95%).

Um zu überprüfen, inwieweit sich die subjektive Empfindung der vorgegebenen Reize über die 16 Reizdarbietungen hinweg veränderte, wurden in Abbildung 35 die Werte der subjektiven Intensitätseinschätzung CME (*Continuous Magnitude Estimation*, s.o.) über alle 16 Reize und für die drei untersuchten Gruppen getrennt dargestellt. Die Reizstufen 1 und 2 wurden als Kategorie „kein Schmerz“, die Reizstufen 3 und 4 als Kategorie „Schmerz“

zusammengefasst. In keiner der drei Gruppen sind deutliche längerfristige Sensibilisierungs- oder Habituationstendenzen erkennbar; die Reize zu Beginn der Prozedur werden kaum anders eingeschätzt als die Reize zum Ende der Prozedur. Allerdings ist auch an dieser Abbildung zu erkennen, dass die Trennung zwischen schmerzhaften und nicht schmerzhaften Reizen nur in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden gut gelang.

Die subjektive Intensitätseinschätzung von 40, die einer „gerade eben schmerzhaften“ Empfindung entspricht, ist jeweils durch eine gestrichelte Linie markiert. In der Gruppe der Fibromyalgiepatienten (Abb. 35a) ist zu sehen, dass die Werte der Kategorie „kein Schmerz“ zum Großteil bereits im Bereich der subjektiven Schmerzschwelle liegen. Die Werte der Kategorie „Schmerz“ liegen noch deutlich darüber. In der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen (Abb. 35b) dagegen fällt die extrem große Streuung der Einschätzungen der schmerzhaften Werte auf. Während die CME-Werte der nicht schmerzhaften Reize eine relativ geringe Spanne im als nicht schmerzhaft gezeichneten Bereich umfassen, decken die Einschätzungen der schmerzhaften Reize bei den verschiedenen Probanden dieser Gruppe fast die ganze Spannbreite zwischen „gerade eben schmerzhaft“ (CME = 40) und „sehr starker Schmerz“ (CME = 100) ab. Hier stellt sich die Frage, ob der Kontrast zwischen den Reizstufen groß genug ist, um Unterschiede in der zerebralen Aktivierung zu bewirken.

Allein die Einschätzungen der gesunden Kontrollprobanden zeigen zum einen eine weitgehend erwartungsgemäße Wahrnehmung der Reizstufen als nicht schmerzhaft oder schmerzhaft, zum anderen auch einen deutlichen Unterschied in der Intensitätswahrnehmung schmerzhafter und nicht schmerzhafter Reize. Die CME-Werte in dieser Gruppe liegen trotz höherer absoluter Stimulustemperaturen tendenziell unter denen der Fibromyalgiepatienten und weisen eine geringere Streuung auf als die Werte der Patienten mit Rückenschmerzen (Abb. 35c).

Es bleibt festzuhalten, dass die objektiven Stimulustemperaturen in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten in den meisten Fällen unter denen der anderen beiden Gruppen lagen. Im Gegensatz dazu waren die subjektiven Intensitätseinschätzungen bei den meisten Fibromyalgiepatienten höher als bei Patienten mit Rückenschmerzen und Kontrollprobanden; insbesondere wurden auch Reize unterhalb der zuvor erhobenen Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  während der kontinuierlichen Größenschätzung CME als schmerzhaft wahrgenommen. Die Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen ist hinsichtlich der Wahrnehmung der schmerzhaften Reize sehr heterogen.

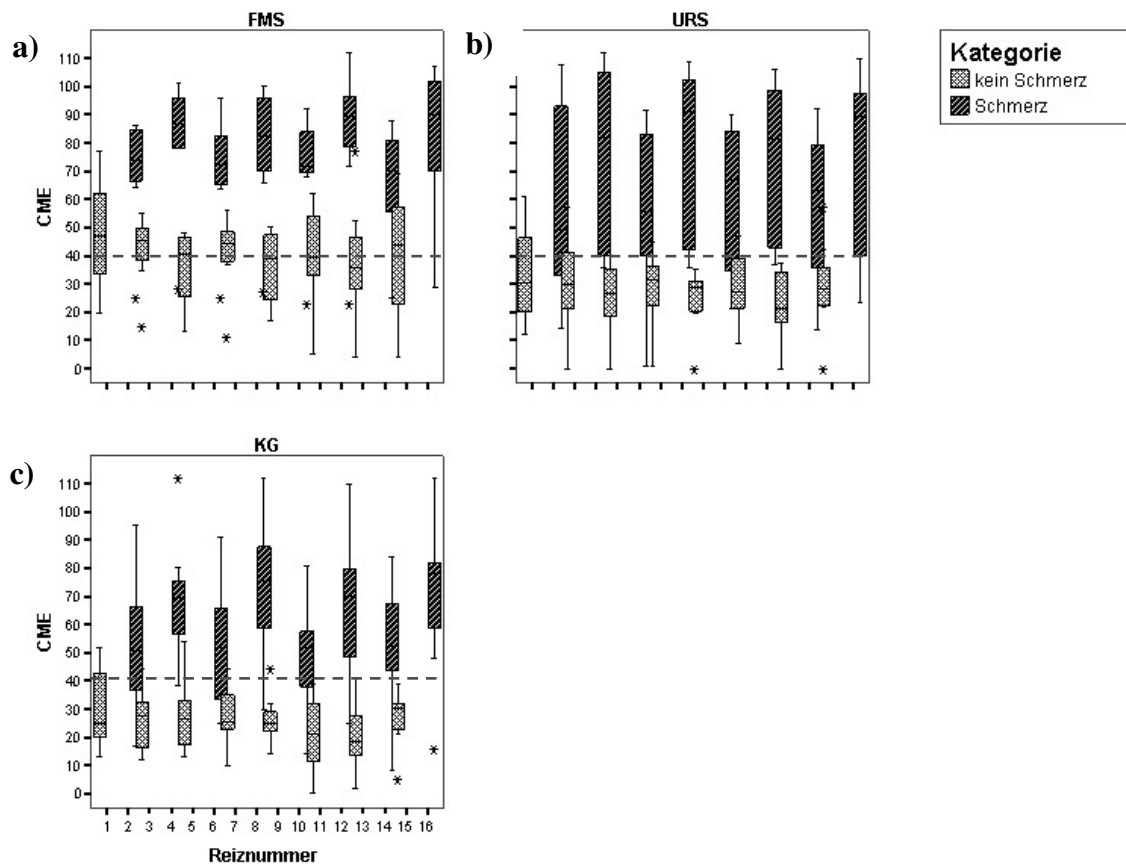


Abb. 35a-c: Darstellung der subjektiven Intensitätseinschätzungen CME über alle 16 Reize. Reizstufen 1 und 2 fallen unter die Kategorie „kein Schmerz“, Reizstufen 3 und vier unter die Kategorie „Schmerz“, wobei die Reizstufen in der Reihenfolge 1-3-2-4 vorgegeben wurden (cg. 4.3.3). a) Gruppe FMS, b) Gruppe URS, c) Gruppe KG.

In beiden Patientengruppen ist daher fraglich, ob die Trennung zwischen schmerzhaften und nicht schmerzhaften Reizen ausreichend war, um Unterschiede in der zerebralen Aktivierung zu bewirken. In der Gruppe der Kontrollprobanden dagegen scheint aufgrund der vorliegenden Ergebnisse diese Voraussetzung gegeben zu sein. Die beschriebenen Ergebnisse der psychophysikalischen Untersuchungen müssen bei der Interpretation der Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie berücksichtigt werden.

### 6.3.2 Funktionelle Topographie der Schmerzsensibilität bei chronischen Schmerzpatienten und gesunden Probanden

Der Einfluss der objektiven Stimulusintensität auf die zerebrale Aktivierung wurde durch eine parametrische Auswertung der funktionellen Daten ermittelt. Zur Gruppenauswertung wurden *Fixed-Effects-Analysen* gewählt (vgl. 4.6.3). Durch F-Kontraste wurde die zerebrale Aktivierung im Zusammenhang mit folgenden Bedingungen ermittelt (vgl. 4.6.3):

- Bedingung *Stimulation*: zerebrale Aktivierung im Zusammenhang mit thermischer Stimulation unabhängig von der Reizintensität;
- Bedingung *Schmerz*: zerebrale Aktivierung ausschließlich im Zusammenhang mit schmerzhafter Reizung (H2.1);
- Bedingung *Intensität*: zerebrale Aktivierung als lineare Funktion der objektiven Stimulusintensität

Die vorliegenden a-priori-Hypothesen erlaubten eine gezielte Untersuchung der interessierenden Regionen durch *Small Volume Correction* (SVC, Worsley et al., 1996), wobei die Fehlerkorrektur nach der *False Discovery Rate* (FDR, Benjamini and Hochberg, 1995) auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  erfolgte. Um einen Überblick über alle im Zusammenhang mit der jeweiligen Stimulationsbedingung auftretenden Aktivierungen zu erhalten, wurde zudem eine Analyse des gesamten Gehirnvolumens vorgenommen (FDR,  $\alpha = 0.05$ ) (vgl. 4.6.3).

Alle Abbildungen sind an der neurologischen Konvention orientiert, d.h. nicht spiegelverkehrt dargestellt. Als Maß für zerebrale Aktivierung zeigen die Grafiken die prozentuale Signalveränderung (*percent signal change*) während der jeweiligen Bedingung; die Größe der Veränderung ist farblich kodiert, wobei die Bedeutung der Farbgebung der jeder Grafik hinzugefügten Farbskala zu entnehmen ist.

### a) Gruppenanalysen

#### *Bedingung Stimulation*

Bei einer Untersuchung der schmerzrelevanten Hirnregionen durch *Small Volume Correction* findet sich in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten keine Aktivierung in einer der interessierenden Regionen (vgl. Tab. 23). In der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen dagegen sind bei der Untersuchung der schmerzrelevanten Hirnareale signifikante Aktivierungen im rechten (d. h. kontralateralen) primären somatosensorischen Kortex SI, bilateral im sekundären somatosensorischen Kortex SII sowie im rechten (kontralateralen) dorsolateralen präfrontalen Kortex zu finden (vgl. Abb. 36a, Tab. 23). In der Gruppe der Kontrollprobanden zeigt eine gezielte Analyse der interessierenden Hirnareale ebenfalls signifikante Aktivierungen im rechten primären somatosensorischen Kortex SI sowie im rechtem sekundären somatosensorischen Kortex SII und im rechten insulären Kortex (vgl. Abb. 36b, Tab. 23)

Sowohl bei Kontrollprobanden als auch bei Patienten mit Rückenschmerzen findet man also in der Bedingung Stimulation eine vorwiegend kontralaterale Aktivierung schmerzrelevanter Areale, wobei hauptsächlich die für die sensorische Schmerzkomponente relevanten Areale (SI und SII) aktiv sind. Bei den Fibromyalgiepatienten treten dagegen keine signifikanten Aktivierungen in den interessierenden Regionen auf.

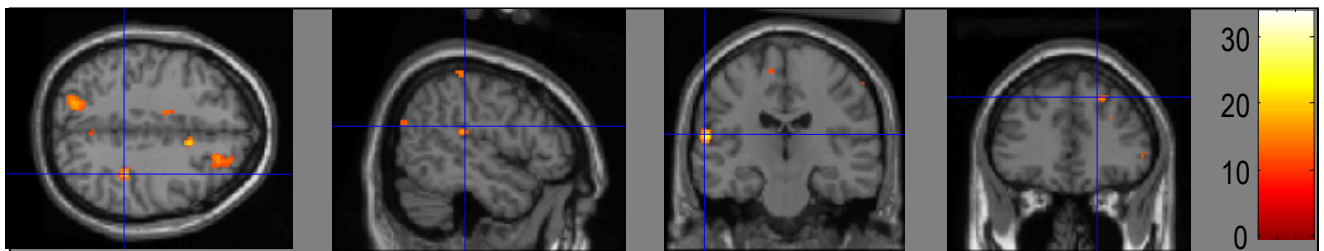


Abb. 36a: Aktivierungen schmerzrelevanter Hirnareale in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen: Bedingung Stimulation. Von links nach rechts: rechter primärer somatosensorischer Kortex SI (50/-32/60,  $F = 12.95$ ,  $p = .049$ ); rechter und linker sekundärer somatosensorischer Kortex SII (rechts: 52/-28/20,  $F = 12.64$ ,  $p = .042$ ; links: -52/8/2,  $F = 18.52$ ,  $p = .017$ ); rechter dorsolateraler präfrontaler Kortex (22/36/42,  $F = 13.16$ ,  $p = .038$ ). Skala: prozentuale Signalveränderung (*percent signal change*).

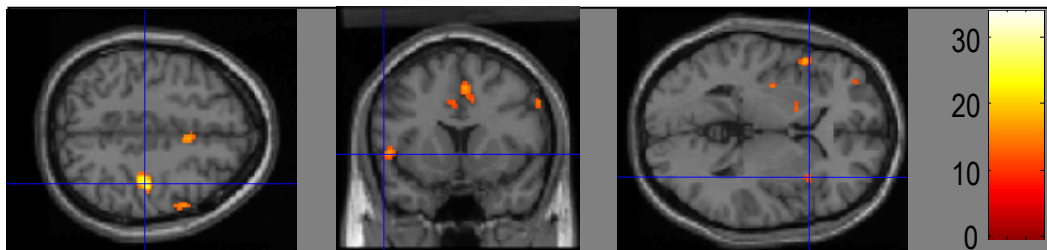


Abb. 36b: Aktivierungen schmerzrelevanter Hirnareale in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden: Bedingung Stimulation. Von links nach rechts: rechter primärer somatosensorischer Kortex SI (40/-22/46,  $F = 28.04$ ,  $p = .002$ ); linker sekundärer somatosensorischer Kortex SII (-48/14/-2,  $F = 12.81$ ,  $p = .038$ ); rechter insulärer Kortex (36/18/2,  $F = 13.58$ ,  $p = .031$ ). Skala: prozentuale Signalveränderung (*percent signal change*).

Bei einer Analyse des gesamten Gehirnvolumens sind in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten vereinzelte parietale und occipitale Aktivierungen festzustellen (vgl. Abb. 37a). In der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen zeigt eine Betrachtung des gesamten Hirnvolumens deutliche Aktivierungen vor allem paritalen und occipitalen Bereichen (vor allem Präcuneus und Cuneus), außerdem präfrontal und orbitofrontal sowie im linken parahippocampalen Gyrus (vgl. Abb. 37b). Bei einer Analyse des Gesamthirns in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden fallen vor allem signifikante Aktivierungen im frontalen Kortex auf, insbesondere in den rechten supplementalen motorischen Arealen, sowie im medialen cingulären Kortex und im occipitalen Kortex. Auch hier ist eine signifikante Aktivierung des Präcuneus zu beobachten (vgl. Abb. 37c).

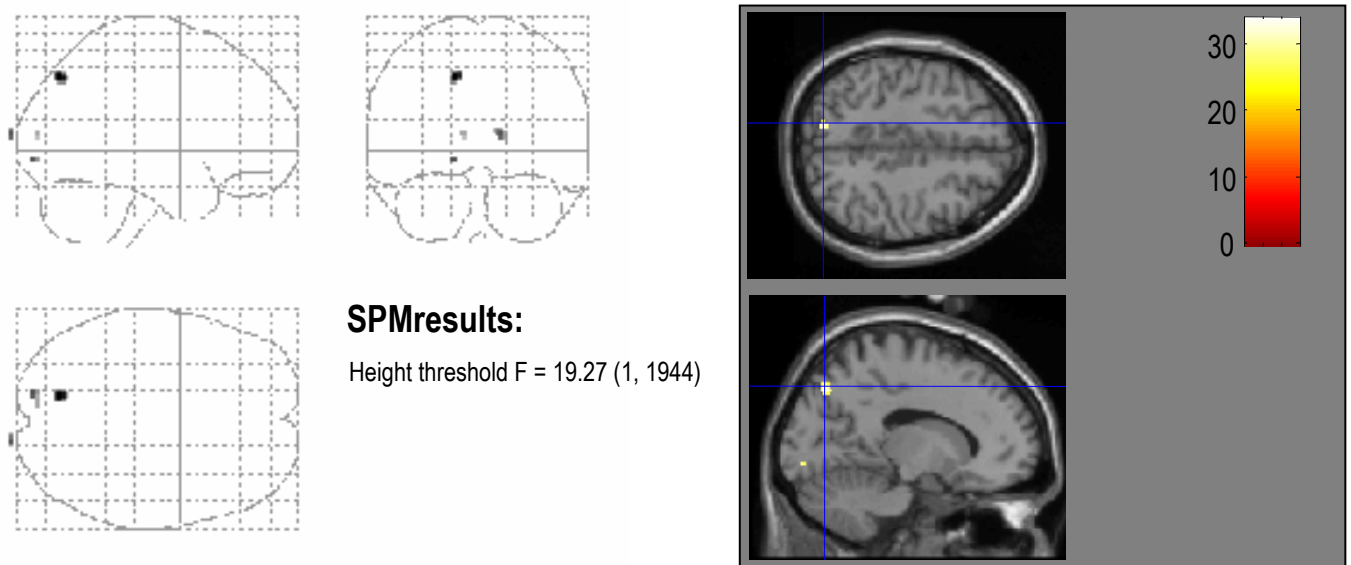


Abb. 37a: Zerebrale Aktivierungen in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten: Bedingung *Stimulation*. Hier sind keine Aktivierungen in schmerzrelevanten Arealen zu beobachten. Skala: prozentuale Signalveränderung (*percent signal change*).

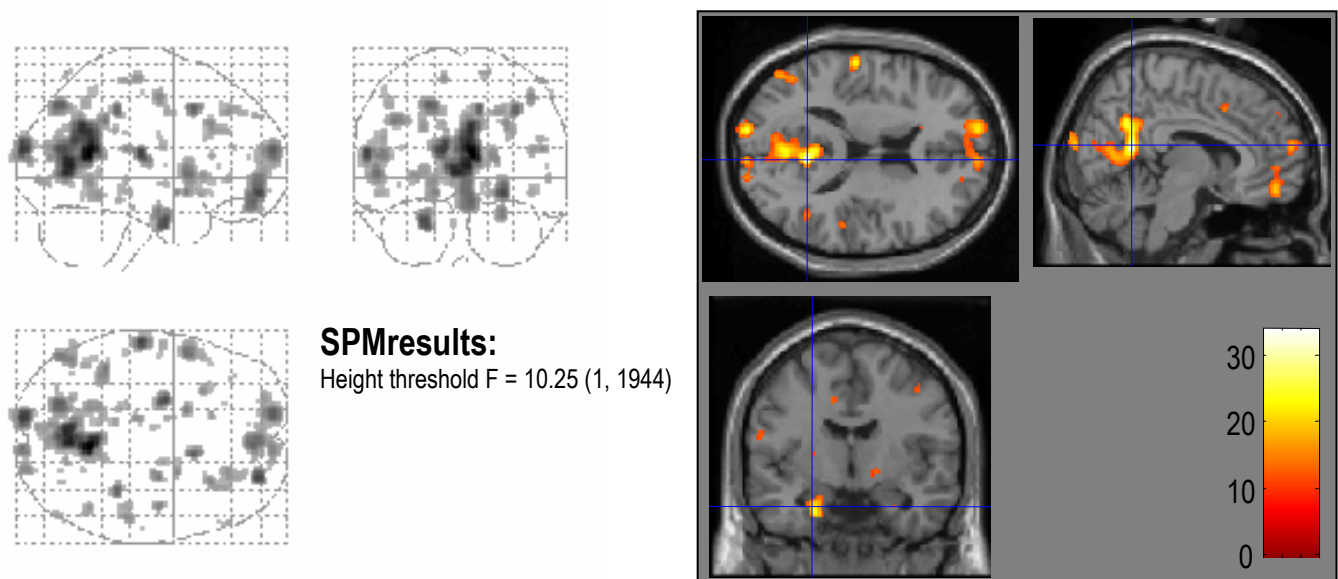


Abb. 37b: Zerebrale Aktivierungen in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen: Bedingung *Stimulation*. Skala: prozentuale Signalveränderung (*percent signal change*).

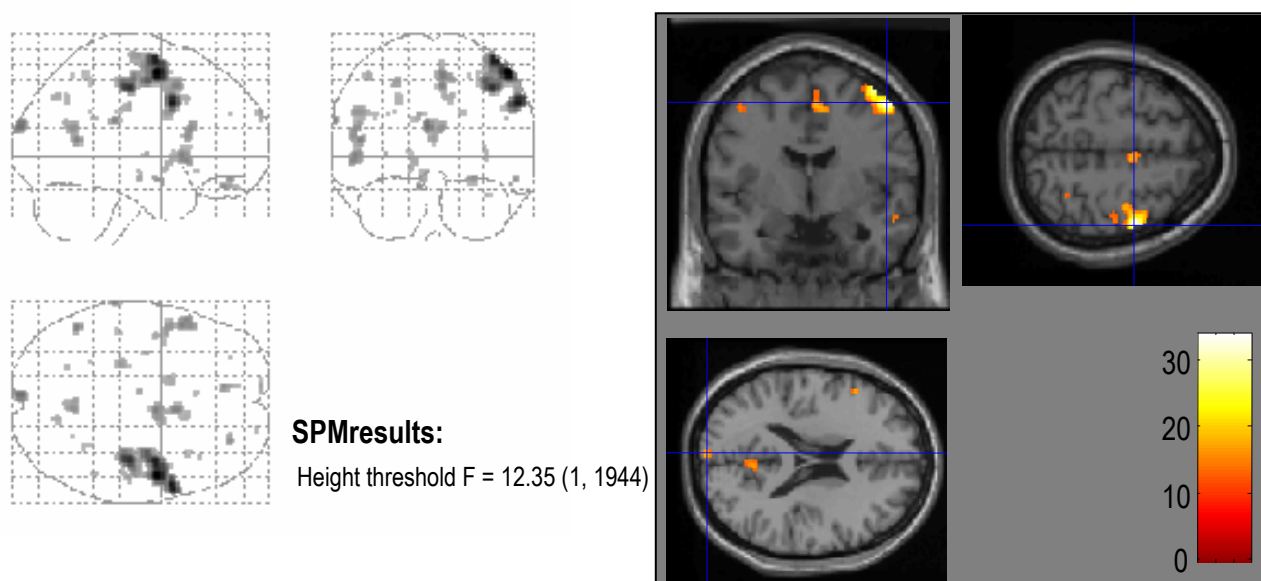


Abb. 37c: Zerebrale Aktivierungen in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden: Bedingung *Stimulation*. Skala: prozentuale Signalveränderung (*percent signal change*).

#### *Bedingung Schmerz*

Schmerzspezifische Aktivierungen sind mit der *Small Volume Correction* (SVC; Fehlerkorrektur nach *False Discovery Rate*, FDR) und einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  in keiner der drei Gruppen zu finden. Auch bei einer Betrachtung des Gesamthirns sind nach einer Fehlerkorrektur nach FDR keine signifikanten Aktivierungen zu finden.

#### *Bedingung Intensität*

Auch zerebrale Aktivierungen als lineare Funktion der Stimulusintensität sind bei Korrektur der Fehlerwahrscheinlichkeit nach der *False Discovery Rate* (s.o.) und einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  bei Patienten mit unspezifischem Rückenschmerz und bei gesunden Kontrollprobanden nicht feststellbar. Das betrifft sowohl die gezielte Betrachtung schmerzrelevanter Areale durch *Small Volume Correction* als auch die Untersuchung des gesamten Hirnvolumens. In der Gruppe der Fibromyalgiepatienten findet sich nach der *Small Volume Correction* eine signifikante Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (vgl. Abb. 38).

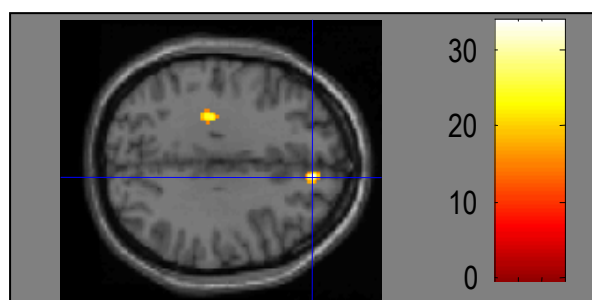


Abb. 38: Aktivierungen schmerzrelevanter Hirnareale in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten: Bedingung *Intensität*. Zu erkennen ist eine Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex ( $12/44/32$ ,  $F = 23.16$ ,  $p = .038$ ). Skala: prozentuale Signalveränderung (*percent signal change*).

Tab. 23: Gruppenanalysen: Überblick über Hauptaktivierungen in schmerzrelevanten Hirnarealen<sup>a</sup>

		Stimulation			Schmerz			Intensität		
		Koordinaten	F-Wert	p-Wert (korrigiert)	Koordinaten	F-Wert	p-Wert (korrigiert)	Koordinaten	F-Wert	p-Wert (korrigiert)
FMS	SI rechts		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	SII rechts		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	SII links		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	ACC		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	Insula rechts		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	Insula links		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	DLPFC rechts		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>		12 44 32	23.16	.038
	DLPFC links		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	Thalamus		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
URS	SI rechts	50 -32 60	12.95	.049		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	SII rechts	52 -28 20	12.64	.042		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	SII links	-52 8 2	18.52	.017		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	Insula rechts		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	Insula links		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	ACC		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	DLPFC rechts	22 36 42	13.16	.038		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	DLPFC links		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	Thalamus		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
KG	SI rechts	40 -22 46	28.04	.002		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	SII rechts		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	SII links	-48 14 -2	12.81	.038		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	ACC		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	Insula rechts	36 18 2	13.58	.031		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	Insula links		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	DLPFC rechts		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	DLPFC links		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	
	Thalamus		<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>	

<sup>a</sup>Fixed Effects-Analyse, Gruppengröße n = 8; Small Volume Correction, Fehlerkorrektur nach FDR,  $\alpha = 0.05$ ; n.s. = nicht signifikant. SI = primärer somatosensorischer Kortex; SII = sekundärer somatosensorischer Kortex; ACC = anteriorer cingulärer Kortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex.



## b) Einzelanalysen

Der relative Mangel an signifikanten Aktivierungen bei den Gruppenanalysen, insbesondere unter der Bedingung *Schmerz*, entspricht nicht dem aktuell in der Literatur zu findenden Forschungsstand (vgl. 2.1.3). Auch die sehr geringe Aktivierung unter der Bedingung *Stimulation* in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten ist überraschend, da die subjektiv wahrgenommenen Stimulusintensitäten in dieser Gruppe tendenziell am höchsten waren (vgl. 6.3.1, Abb. 33). Aus diesen Gründen wurden für alle drei Bedingungen die Datensätze der einzelnen Probanden explizit überprüft, wobei wieder eine gezielte Betrachtung der interessierenden Areale (s.o.) durch *Small Volume Correction* vorgenommen wurde ( $\alpha$ -Korrektur durch *False Discovery Rate*,  $\alpha = 0.05$ ).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird für jede Bedingung in einer Tabelle dargestellt, ob bei jedem einzelnen Probanden eine signifikante Aktivierung der jeweiligen betrachteten Hirnregion vorliegt oder nicht. Die vorliegenden signifikanten Aktivierungen werden im Anhang N genauer beschrieben.

*Bedingung Stimulation*

Tabelle 24 enthält eine Auflistung der signifikant aktivierten interessierenden Areale für jeden einzelnen Probanden unter der Bedingung *Stimulation*. Da die Stimulustemperaturen von der Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  abhängig waren, ist diese hier mit aufgeführt.

Es ist zu erkennen, dass nur bei jeweils einem Fibromyalgiepatienten (Pb. 12) und einem gesundem Kontrollprobanden (Pb. 42) sowie vier Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz (Pb. 26, 28, 35 und 64) unter der Bedingung *Stimulation* signifikante Aktivierungen in schmerzrelevanten Arealen zu finden waren. Allerdings sind die Aktivierungen bei den verschiedenen Probanden heterogen. Lediglich eine Aktivierung des kontralateralen primären somatosensorischen Kortex SI sowie der kontralateralen Insula ist relativ häufig (bei fünf bzw. vier von sechs Probanden) zu beobachten (vgl. Tab. 24).

## 6. Studie II

**Tab. 24: Auflistung der Aktivierungen in schmerzrelevanten Hirnarealen unter der Bedingung Stimulation bei allen Probanden (vorhanden/nicht vorhanden)**

	PT <sub>adj</sub> (CME) (°C)	SIre	SIire	SIIIi	INSre	INSli	ACC	DLPFCre	DLPFCli	THAL
<b>FMS</b>										
Pb1	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb3	45,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb4	41,8	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb8	43,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb11	42,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb12	41,2	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Pb14	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb15	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>URS</b>										
Pb26	43,8	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb28	45,2	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Pb31	45,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb35	44,7	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Pb37	45,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb38	39,4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb64	44,1	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pb65	45,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>KG</b>										
Pb41	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb42	44,7	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Pb50	44,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb52	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb53	43,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb61	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb62	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb63	44,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Einzelanalysen, *Small Volume Correction*, Fehlerkorrektur nach FDR,  $\alpha = 0.05$ ; n.s. = nicht signifikant. SI = primärer somatosensorischer Kortex; SII = sekundärer somatosensorischer Kortex; ACC = anteriorer cingulärer Kortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; THAL = Thalamus; re = rechts; li = links; FMS = Gruppe der Fibromyalgiepatienten; URS = Gruppe der Patienten mit unspezifischem Rückenschmerz; KG = Gruppe der gesunden Kontrollprobanden; Pb = Proband.

### *Bedingung Schmerz*

Eine Betrachtung der Aktivierungen der einzelnen Probanden unter der Bedingung *Schmerz* zeigt nur bei zwei Personen signifikante Aktivierungen in den interessierenden Hirnregionen. Bei einem Patienten mit Rückenschmerzen (Pb. 35) liegen signifikante Aktivierungen im rechten primären somatosensorischen Kortex SI, im anterioren cingulären Kortex ACC sowie im rechten

dorsolateralen präfrontalen Kortex DLPFC vor. Ein gesunder Kontrollproband (Pb. 41) zeigt signifikante Aktivierung in allen interessierenden Hirnregionen bis auf den dorsolateralen präfrontalen Kortex, also im rechten somatosensorischen Kortex SI, bilateral im sekundären somatosensorischen Kortex SII und im insulären Kortex sowie im anterioren cingulären Kortex und im Thalamus (vgl. Tab. 25).

**Tab. 25: Auflistung der Aktivierungen in schmerzrelevanten Hirnarealen unter der Bedingung Schmerz bei allen Probanden (vorhanden/ nicht vorhanden)**

	PT <sub>adj</sub> (CME)	SIre	SIIre	SIIli	INSre	INSli	ACC	DLPFCre	DLPFCli	THAL
<b>FMS</b>										
Pb1	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb3	45,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb4	41,8	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb8	43,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb11	42,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb12	41,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb14	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb15	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>URS</b>										
Pb26	43,8	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb28	45,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb31	45,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb35	44,7	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Pb37	45,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb38	39,4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb64	44,1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb65	45,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>KG</b>										
Pb41	44,3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Pb42	44,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb50	44,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb52	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb53	43,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb61	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb62	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb63	44,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Einzelanalysen, *Small Volume Correction*, Fehlerkorrektur nach FDR,  $\alpha = 0.05$ ; n.s. = nicht signifikant. SI = primärer somatosensorischer Kortex; SII = sekundärer somatosensorischer Kortex; ACC = anteriorer cingulärer Kortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; THAL = Thalamus; re = rechts; li = links; FMS = Gruppe der Fibromyalgiepatienten; URS = Gruppe der Patienten mit unspezifischem Rückenschmerz; KG = Gruppe der gesunden Kontrollprobanden; Pb = Proband.

## 6. Studie II

### *Bedingung Intensität*

Unter der Bedingung *Intensität* sind nur bei zwei Probanden (Patienten mit Rückenschmerzen, Pb. 35 und Pb. 38) signifikante Aktivierungen schmerzrelevanter Hirnareale zu finden. Bei Pb. 35 handelt es sich um den rechten primären somatosensorischen Kortex, bei Pb. 38 um umfangreiche Aktivierung in somatosensorischen und insulären Kortexarealen sowie im Thalamus (vgl. Tab. 26).

**Tab. 26: Auflistung der Aktivierungen in schmerzrelevanten Hirnarealen unter der Bedingung Intensität bei allen Probanden (vorhanden/nicht vorhanden)**

	PT <sub>adj</sub> (CME)	SIre	SIire	SIIli	INSre	INSli	ACC	DLPFCre	DLPFCli	THAL
<b>FMS</b>										
Pb1	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb3	45,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb4	41,8	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb8	43,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb11	42,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb12	41,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb14	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb15	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>URS</b>										
Pb26	43,8	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb28	45,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb31	45,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb35	44,7	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb37	45,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb38	39,4	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Pb64	44,1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb65	45,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>KG</b>										
Pb41	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb42	44,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb50	44,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb52	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb53	43,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb61	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb62	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb63	44,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Einzelanalysen, *Small Volume Correction*, Fehlerkorrektur nach FDR,  $\alpha = 0.05$ ; n.s. = nicht signifikant. SI = primärer somatosensorischer Kortex; SII = sekundärer somatosensorischer Kortex; ACC = anteriorer cingulärer Kortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; THAL = Thalamus; re = rechts; li = links; FMS = Gruppe der Fibromyalgiepatienten; URS = Gruppe der Patienten mit unspezifischem Rückenschmerz; KG = Gruppe der gesunden Kontrollprobanden; Pb = Proband.

**Fazit: Funktionelle Topographie der Schmerzsensibilität bei chronischen Schmerzpatienten und gesunden Probanden**

Bei Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Probanden findet man schon in der Bedingung *Stimulation* Aktivierungen in schmerzrelevanten Arealen; insbesondere eine kontralaterale Aktivierung von Hirnstrukturen, die für die somatosensorische Schmerzverarbeitung relevant sind, fällt in beiden Gruppen auf (primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex). Die Schmerzreize lassen sich jedoch in keiner beiden drei Gruppen von den nicht schmerzhaften Reizen differenzieren. Auch die vier verschiedenen Intensitätsstufen lassen sich nicht trennen. In der Gruppe der Fibromyalgiepatienten sind weder in der Bedingung *Stimulation* noch in der Bedingung *Schmerz* Aktivierungen in schmerzrelevanten Regionen zu finden. In der Bedingung *Stimulation* findet man in dieser Gruppe eine signifikante Aktivierung des kontralateralen (rechten) dorsolateralen präfrontalen Kortex.

In Einzelanalysen sind bereits unter der Bedingung *Stimulation* nur bei wenigen Probanden signifikante Aktivierungen schmerzrelevanter Hirnareale zu beobachten. Ein Patient mit Rückenschmerzen (Pb. 35) zeigt auch unter den Bedingungen *Schmerz* und *Intensität* signifikante Aktivierungen (vgl. Tab. 25 und 26). Auch bei einem einzelnen Kontrollprobanden (Pb. 41) ist in der Bedingung *Schmerz* eine signifikante Aktivierung schmerzrelevanter Hirnareale zu sehen; es handelt sich dabei um den kontralateralen primären somatosensorischen Kortex, bilaterale Strukturen des sekundären somatosensorischen Kortex sowie des insulären Kortex, den anterioren cingulären Kortex sowie den Thalamus (vgl. Tab. 25). Ein Patient mit Rückenschmerzen (Pb. 38) zeigt nur in der Bedingung *Intensität* Aktivierungen schmerzrelevanter Areale; dies sind SI und bilateral SII sowie die bilaterale Insula und der Thalamus.

**6.3.4 Funktionelle Topographie der Schmerzsensibilisierung bei chronischen Schmerzpatienten und gesunden Probanden**

Zur Ermittlung zerebraler Korrelate der subjektiven Stimulusintensität, speziell der wahrgenommenen Sensibilisierung oder Habituation im Verlauf der tonischen Stimulation, wurde die zerebrale Aktivierung im Zusammenhang mit der kontinuierlichen subjektiven Intensitätseinschätzung CME ermittelt. Hier liegt also eine vierte Bedingung vor:

## 6. Studie II

---

- *Bedingung CME*: zerebrale Aktivierung im Zusammenhang mit der subjektiven Reizintensität

### a) Gruppenanalysen: Bedingung CME

Auch im Zusammenhang mit dem Verlauf der subjektiven Stimulusintensität finden sich bei Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Kontrollprobanden mit der Korrektur der Fehlerwahrscheinlichkeit nach der *False Discovery Rate* und dem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  in keiner der Gruppen signifikante Aktivierungen. Dies betrifft sowohl die gezielte Untersuchung schmerzrelevanter Areale durch *Small Volume Correction* als auch die Analyse des gesamten Hirnvolumens. In der Gruppe der Fibromyalgiepatienten ist eine signifikante Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex zu identifizieren (Koordinaten: 12/44/32;  $t = 4.81$ ;  $p < .019$ , korrigiert nach FDR; vgl. Abb. 39).

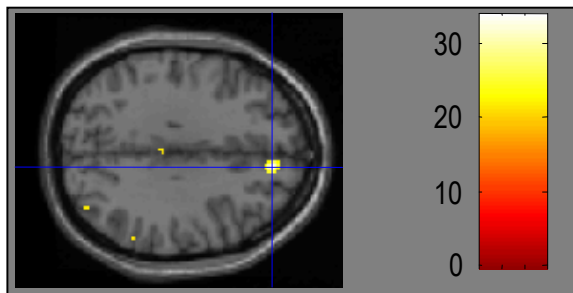


Abb. 39: Aktivierungen schmerzrelevanter Hirnareale in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten: Bedingung *CME*. Zu erkennen ist eine Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (12/44/32,  $t = 4.81$ ,  $p < .019$ ). Skala: prozentuale Signalveränderung (*percent signal change*).

### b) Einzelanalysen: Bedingung CME

Bei einer Betrachtung der zerebralen Aktivierungen in schmerzrelevanten Arealen bei jedem einzelnen Probanden sind so gut wie keine Aktivierungen zu finden (vgl. Tab. 27). Lediglich bei einem Probanden (Pb. 35, Patient mit Rückenschmerzen) liegt eine signifikante Aktivierung des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) vor. Hier ist also die in der Gruppenanalyse vorliegende Aktivierung des rechten DLPFC in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten nicht wiederzufinden.

**Tab. 27: Auflistung der Aktivierungen in schmerzrelevanten Hirnarealen unter der Bedingung CME bei allen Probanden (vorhanden/nicht vorhanden)**

	PT <sub>adj</sub> (CME)	SI <sub>re</sub>	SI <sub>li</sub>	SII <sub>li</sub>	INS <sub>re</sub>	INS <sub>li</sub>	ACC	DLPFC <sub>re</sub>	DLPFC <sub>li</sub>	THAL
<b>FMS</b>										
Pb1	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb3	45,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb4	41,8	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb8	43,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb11	42,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb12	41,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb14	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb15	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>URS</b>										
Pb26	43,8	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb28	45,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb31	45,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb35	44,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Pb37	45,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb38	39,4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb64	44,1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb65	45,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>KG</b>										
Pb41	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb42	44,7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb50	44,6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb52	44,0	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb53	43,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb61	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb62	44,3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pb63	44,2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Einzelanalysen, *Small Volume Correction*, Fehlerkorrektur nach FDR,  $\alpha = 0.05$ ; n.s. = nicht signifikant. SI = primärer somatosensorischer Kortex; SII = sekundärer somatosensorischer Kortex; ACC = anteriorer cingulärer Kortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; THAL = Thalamus; re = rechts; li = links; FMS = Gruppe der Fibromyalgiepatienten; URS = Gruppe der Patienten mit unspezifischem Rückenschmerz; KG = Gruppe der gesunden Kontrollprobanden; Pb = Proband.

### **Fazit: Funktionelle Topographie der Schmerzsensibilisierung bei chronischen Schmerzpatienten und gesunden Probanden**

Zerebrale Korrelate von Sensibilisierungsprozessen konnten in der vorliegenden Studie nicht identifiziert werden. Bis auf eine Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten, die jedoch in der separaten Analyse bei keinem einzelnen Probanden signifikant wurde, waren weder in Gruppenanalysen noch bei der Betrachtung der

## 6. Studie II

---

Einzeldaten signifikante Aktivierungen in schmerzrelevanten Arealen zu finden. Auf *Region of Interest*-Analysen wurde verzichtet, da keine signifikanten Aktivierungen in schmerzrelevanten Arealen identifiziert werden konnten, die als Korrelat von Sensibilisierungsprozessen interpretiert werden könnten.

### **6.4 Diskussion**

Die in der vorliegenden Dissertation vorgestellten Ergebnisse zu zerebralen Korrelaten der Schmerzsensibilität und Schmerzsensibilisierung entsprechen nicht den Erwartungen. Mit der verwendeten Methodik konnte in den drei untersuchten Gruppen kein einheitliches Aktivierungsmuster bei subjektiv vergleichbarer Schmerzreizung nachgewiesen werden. Auch ein Nachweis zerebraler Korrelate der Schmerzsensibilisierung war nicht möglich.

#### **6.4.1 Schmerzschwellen und Sensibilisierung**

Wie auf Grundlage der aktuellen Forschung (vgl. 2.2.2.2) sowie der Ergebnisse von Studie I (vgl. 5.3.1) zu erwarten gewesen war, liegen auch in Studie II in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten tendenziell die niedrigsten Schmerzschwellen vor. Die Schmerzsensibilität der untersuchten Patienten mit Rückenschmerzen unterscheidet sich dagegen nicht wesentlich von den Schwellenwerten der gesunden Kontrollprobanden. Bei einer Untersuchung der Kontinuierlichen Intensitätseinschätzung CME zeigt sich, dass nur in der Kontrollgruppe die Einteilung der Reizstufen der Kontinuierlichen Größenschätzung CME in nicht schmerzhaft (Stufe 1 und 2) und schmerzhaft Reize (Stufe 3 und 4) erfolgreich war. Insbesondere in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten wurden auch Reize der Stufen 1 und 2 oft als schmerzhaft wahrgenommen (vgl. Abb. 33a), während die Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen in der Wahrnehmung der Reize 3 und 4 äußerst heterogen war (vgl. Abb. 35b). Die Einschätzung der beiden unteren Reizstufen der CME als schmerzhaft war auch schon bei den Ergebnissen der Studie I aufgefallen; in diesem Zusammenhang werden auch mögliche Gründe diskutiert (vgl. 5.3.2b und 5.4.2). Eine starke Sensibilisierung ist in keiner der Gruppen zu beobachten; auch unterscheiden sich die Gruppen in dieser Hinsicht nicht nennenswert.

Diese Befunde haben eine hohe praktische Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse zur funktionellen Bildgebung in Studie II. Die hohe Schmerzsensibilität bei den Fibromyalgiepatienten passt zu der Annahme einer generalisierten Hyperalgesie bei Fibromyalgie. In der vorliegenden Studie bietet dieses Ergebnis theoretisch eine gute



Voraussetzung dafür, zu untersuchen, ob das zerebrale Aktivierungsmuster bei Schmerzpatienten tatsächlich bei subjektiv gleicher, aber objektiv unterschiedlicher Stimulusintensität mit dem Muster bei gesunden Kontrollprobanden vergleichbar ist. Allerdings ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse zweifelhaft, ob in den beiden Patientengruppen schmerzspezifische zerebrale Aktivierungsmuster identifiziert werden könnten. Die entsprechenden Voraussetzungen sind vermutlich nur in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden gegeben. Da über den gesamten Verlauf der Untersuchung hinweg keine längerfristige Sensibilisierung oder Habituation zu beobachten ist (vgl. Abb. 35), können derartige Störeinflüsse durch zu lange schmerzhafte Stimulation ausgeschlossen werden.

#### **6.4.2 Aktivierungstopographie der Schmerzsensibilität (H 2.1)**

Bereits unter der Bedingung *Stimulation* finden sich in den Gruppen der Patienten mit Rückenschmerzen und der gesunden Kontrollprobanden signifikante Aktivierungen in schmerzrelevanten Arealen, wobei in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen eine umfassendere Aktivierung erkennbar ist. In beiden Gruppen betreffen diese Aktivierungen hauptsächlich Areale, die mit somatosensorischer Schmerzverarbeitung im Zusammenhang stehen (primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex SI und SII); auch liegen vorwiegend kontralaterale Aktivierungen vor. In der Gruppe der Fibromyalgiepatienten sind dagegen keine signifikanten Aktivierungen unter dieser Bedingung zu finden. Während die interessierenden Hirnareale unter der Bedingung *Schmerz* in keiner Gruppe signifikant aktiviert waren, zeigte sich unter der Bedingung *Intensität* in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten eine Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Bei einer Betrachtung der individuellen Datensätze wurden nur bei vereinzelten Probanden Aktivierungen in schmerzrelevanten Hirnarealen signifikant.

Auf der Grundlage dieser Befunde muss *Hypothese 2.1* abgelehnt werden. Mit den in dieser Studie verwendeten Methoden ließ sich bei Fibromyalgiepatienten, Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Kontrollprobanden kein einheitliches Aktivierungsmuster in schmerzrelevanten Hirnarealen finden. Die Annahme einer universellen „Schmerzmatrix“ („pain neuromatrix“, vgl. 2.1.3) lässt sich hier also nicht bestätigen. Einschränkend muss gesagt werden, dass in der vorliegenden Untersuchung überhaupt keine spezifisch schmerzrelevanten Areale zu identifizieren waren. Da sehr stabile Befunde zu zerebraler Schmerzverarbeitung vorliegen (vgl. 2.1.3), sind hierfür höchstwahrscheinlich methodische Probleme verantwortlich.

## 6. Studie II

---

Die Ergebnisse unter der Bedingung *Schmerz* sind weniger überraschend, wenn man die Ergebnisse der Kontinuierlichen Intensitätseinschätzung CME berücksichtigt. Wie oben bereits erwähnt wurde, trennt die Kontinuierliche Größenschätzung in der Gruppen der Fibromyalgie- und der Patienten mit Rückenschmerzen nicht ausreichend zwischen schmerzhaften und nicht schmerzhaften Reizen, so dass diese beiden Bedingungen in den Gruppenanalysen nicht deutlich genug von einander abzugrenzen sind. Vor diesem Hintergrund ist auch zu verstehen, warum in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen bereits unter der Bedingung *Stimulation* eine Aktivierung (hauptsächlich somatosensorischer) Schmerzareale feststellbar ist; dazu kommt, dass keines der betreffenden Areale exklusiv Schmerzreize verarbeitet. Allerdings lässt diese Erklärung offen, warum auch in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden, in der die Voraussetzungen für einen Vergleich schmerzhafter und nicht schmerzhafter *Stimulation* theoretisch gegeben waren, keine Unterschiede zwischen diesen beiden Bedingungen zu finden waren. Eine weitere methodische Einschränkung, die eine Ursache für den Mangel an schmerzspezifischen signifikanten Aktivierungen sein könnte, betrifft die Anzahl der Wiederholungen pro Bedingung. Möglicherweise war die Teststärke des Vergleiches von acht schmerzhaften mit acht nicht schmerzhaften *Stimulationsblöcken* zu gering, als dass signifikante Unterschiede hätten gefunden werden könnten. Dieses methodische Problem ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auch der Grund dafür, dass keine intensitätsspezifischen Aktivierungen gefunden werden konnte. Eine Ausnahme war hier die Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex in der Gruppe des Fibromyalgiepatienten, die allerdings in den Einzelanalysen bei keinem der Probanden nachzuweisen war. Jede Intensitätsstufe wurde nur viermal wiederholt; vermutlich war dies zu wenig zur Ermittlung aussagekräftiger Ergebnisse.

Der Befund, dass bei Fibromyalgiepatienten in den Bedingungen *Stimulation* und *Schmerz* eine wesentlich schwächere Aktivierung vorliegt als in den anderen Gruppen (nämlich gar keine), ist überraschend. Zwar war die absolute Reiztemperatur bei den meisten Probanden dieser Gruppe deutlich niedriger als in den anderen beiden Gruppen; jedoch wurde in Anlehnung an Gracely et al. (2002) (vgl. 2.2.2.2) erwartet, dass nicht die objektive, sondern die subjektive Reizintensität durch die zerebrale Aktivität abgebildet wird. Die vorliegenden Befunde sprechen gegen diese Annahme. Man könnte sogar vermuten, dass die insgesamt stärkere Aktivität in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen auf im Mittel etwas über der Stimulusintensität der Kontrollprobanden liegende Reizintensität zurückzuführen ist (vgl. Abb. 32; Tab. 22, Median; der Mittelwert wird durch einen extremen Einzelwert verzerrt). Die hier vorgestellten Ergebnisse

lassen also eher die Interpretation zu, dass die zerebrale Aktivierung bei thermischer Reizung die objektive Reizintensität abbildet. Allerdings ist diese Schlussfolgerung nur mit Einschränkung zu machen; erstens gründet sie sich lediglich auf die Ergebnisse der Bedingung *Stimulation*, und zweitens lassen sich bei einer separaten Analyse der Daten der einzelnen Probanden nur bei einigen einzelnen Personen signifikante Aktivierungen in den interessierenden Hirnarealen finden (vgl. 6.3.2, Tab. 24). Es handelt sich dabei um zwei Männer (den Fibromyalgiepatienten Pb. 12 und den Patienten mit Rückenschmerzen Pb. 64) und vier Frauen. Pb. 41, bei der lediglich in der Bedingung *Schmerz* signifikante Aktivierungen zu finden sind, ist ebenfalls weiblich, ebenso wie Pb. 38, die nur in der Bedingung *Intensität* signifikante Aktivierungen zeigt. Hinsichtlich der Schmerzschwellen nehmen diese Probanden bis auf Pb. 12 und Pb. 38, die eine besonders *niedrige* Schmerzschwelle haben, keine Sonderstellung ein (vgl. 6.3.1, Abb. 32: FMS: Pb. 12; URS: Pb. 26, 28, 35, 38 und 64; KG: Pb. 41 und 42); lediglich zwei der Personen (Pb. 28, Pb. 42) fallen durch besonders hohe absolute Intensitätseinschätzungen auf (vgl. Abb. 33). Auch hinsichtlich der aktivierten Hirnareale sind diese Personen heterogen; so ist z. B. bei Pb. 28 (URS) neben dem kontralateralen SI der ipsilaterale SII und der bilaterale insuläre Kortex aktiviert, bei Pb. 35 (ebenfalls URS) dagegen neben dem kontralateralen SI der kontralaterale SII und der bilaterale DLPFC. Nur der kontralaterale SI sowie die kontralateralen Insula sind bei jeweils vier der fünf Probanden, bei denen eine signifikante Aktivierung schmerzrelevanter Areale zu beobachten ist, aktiviert (vgl. Tab. 24). Man könnte vermuten, dass die unterschiedlichen Hauptaktivierungen bei den verschiedenen Probanden damit zusammenhängen, dass der Schmerz in unterschiedlichem Ausmaß durch affektive und kognitive Variablen beeinflusst wurde.

Vier der Probanden, die hier erwähnt wurden, verdienen besondere Beachtung. Pb. 12 ist einer der wenigen männlichen Fibromyalgiepatienten, die in die Studie einbezogen werden konnten. Bei diesem Probanden liegt trotz einer deutlich reduzierten Schmerzschwelle eine umfassende Aktivierung schmerzrelevanter Areale vor. Sonst sind an dieser Person keine Besonderheiten festzustellen. Dieser Befund könnte einerseits auf Besonderheiten bei Patienten mit sehr starker Hyperalgesie, andererseits auch auf Geschlechtseffekte hinweisen. Beide Ansätze wären als Grundlage für eine Subgruppenanalyse an einer größeren Stichprobe geeignet. Der zweite auffällige Proband ist Pb. 35, eine Patientin mit Rückenschmerzen, die als einzige Versuchsteilnehmerin in allen Bedingungen signifikante Aktivierungen in verschiedenen untersuchten Regionen aufweist; bei dieser Probandin liegen keine auffälligen

## 6. Studie II

---

psychophysikalischen Daten vor. Das Gleiche gilt für Pb. 41, eine gesunde Kontrollprobandin, bei der nur in der Bedingung Schmerz signifikante Aktivierungen vorliegen. Dagegen hat Pb. 38, eine Patient mit Rückenschmerzen, bei der nur unter der Bedingung *Intensität* eine signifikante Aktivierung schmerzrelevanter Areale zu beobachten ist, wie Pb. 12 eine auffällig niedrige Schmerzschwelle. Es würde sich lohnen, in einer größeren Stichprobe solche Ausnahmen zu identifizieren und nach Zusammenhängen mit anderen Variablen zu suchen; nicht nur mit Geschlecht und psychophysikalischen Parametern, sondern auch z. B. mit Komorbidität, Charakteristika des klinischen Schmerzes, Angst vor der experimentellen Untersuchung etc. .

Für die weitere Verwendung sollte die hier verwendete Prozedur in verschiedener Hinsicht verbessert werden. Um eine Entscheidung darüber zu treffen, ob die zerebrale Aktivierung bei schmerzhafter Reizung eher die subjektive oder die objektive Stimulusintensität abbildet, wäre es für zukünftige Untersuchungen wichtig, neben subjektiv vergleichbaren Stimulusintensitäten auch objektiv gleiche Stimuli einzubeziehen. Von Gracely et al. (2002) wurde diese Methodik bereits angewendet. Außerdem wäre es zur Optimierung der Prozedur wünschenswert, eine noch deutlichere Trennung zwischen schmerzhafter und nicht schmerzhafter Stimulation zu ermöglichen und auch Reize einzubeziehen, die auch von Fibromyalgiepatienten bei andauernder Stimulation noch als nicht schmerzhaft wahrgenommen werden. Weiterhin wäre es wichtig, die Anzahl der Reize deutlich zu erhöhen, um die Teststärke zu verbessern. Das gilt insbesondere, wenn die Beziehungen zwischen zerebraler Aktivierung und Stimulusintensität mit der CME untersucht werden soll.

Ein letzter Punkt, der hier angesprochen werden muss, ist die in den Gruppenanalysen erkennbare deutliche Aktivierung verschiedener Areale, die normalerweise nicht mit schmerzhafter Reizung in Verbindung gebracht werden, bei Patienten mit Rückenschmerzen und gesunden Kontrollprobanden in der Bedingung Stimulation (Abb. 37b und c). Dies betrifft in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen hauptsächlich parietale und occipitale Areale (Cuneus, Präcuneus) sowie prä- und orbitofrontale Bereiche und den ipsilateralen parahippocampalen Gyrus. Die parietalen und occipitalen Aktivierungen könnten auf die visuell-räumliche Aufgabe der Intensitätseinschätzung auf der Skala CME zurückzuführen sein; prä- und orbitofrontale Bereiche können zerebrale Korrelate komplexerer kognitiver Bewertungsprozesse sein, und der parahippocampale Gyrus ist an Gedächtnisprozessen beteiligt (z. B. Zola-Morgan, Squire, Amaral & Suzuki, 1989; Schon, Hasselmo, Lopresti, Tricarico & Stern, 2004).

In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden sind hauptsächlich frontale Aktivierungen zu finden, insbesondere in rechten supplementalen motorischen Arealen. Es liegt nahe, dies auf die motorische Aktivität bei Betätigung der Maustasten für die Skaleneinstellung zurückzuführen. Aktivierungen im Occipitalkortex sowie im Präcuneus hängen vermutlich, wie auch in der Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen, mit der visuellen Stimulation (ebenfalls durch die Einstellung der Skala) zusammen.

#### **6.4.3 Aktivierungstopographie der Schmerzsensibilisierung (H 2.2)**

Gruppenunterschiede hinsichtlich zerebraler Korrelate der Schmerzsensibilisierung wären in der vorliegenden Studie nicht zu erwarten gewesen, da sich die subjektiven Einschätzungen der Schmerzsensibilisierung in den drei Gruppen stark ähneln (vgl. 6.2.1, Abb. 34). Allerdings konnten bis auf eine Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten, die sich aber in den Einzelanalysen nicht wieder finden ließ, in keiner der drei Gruppen überhaupt zerebrale Korrelate von Sensibilisierungsprozessen nachgewiesen werden. *Hypothese 2.2* wird auf dieser Grundlage ebenfalls falsifiziert.

Dieser Befund könnte verschiedene Ursachen haben. Angesichts dessen, dass mit der Kontinuierlichen Größenschätzung auch in der Bedingung Schmerz keine Aktivierung schmerzspezifischer Areale möglich war, könnte man vermuten, dass die Prozedur in der vorliegenden Form nicht geeignet ist, um die zerebrale Verarbeitung von Schmerz zu untersuchen. Allerdings sollte die Identifikation zerebraler Korrelate von Sensibilisierungsprozessen nicht zwingend davon abhängen, ob die Trennung schmerzhafter von nicht schmerzhaften Reizen erfolgreich war.

Die einfachste Erklärung für die Ergebnisse zur zerebralen Aktivierungstopographie der Sensibilisierung ist die Annahme, dass die subjektive Sensibilisierung der einzelnen Probanden nicht stark genug ausgeprägt war. Abb. 34 zeigt in allen Gruppen eine relativ schwache Sensibilisierung, auch bei Reizstufen oberhalb der subjektiven Schmerzschwelle. Nur bei einzelnen Probanden ist eine deutliche Sensibilisierung zu beobachten; Habituation ist noch deutlich schwächer ausgeprägt. Allerdings ist auch bei den Personen, bei denen eine starke Sensibilisierung vorliegt (Pb. 3 und 28, vgl. Abb. 34), keine signifikante Aktivierung als zerebrales Korrelat zu identifizieren.

Eine weitere mögliche Erklärung für den Mangel an signifikanten Aktivierungen unter der Bedingung CME könnte die ungenügende zeitliche Auflösung der funktionellen

## 6. Studie II

---

Magnetresonanztomographie (fMRT) sein. Die fMRT erlaubt im Gegensatz zu anderen Bildgebungsmethoden wie EEG (Elektroenzephalographie) oder MEG (Magnetenzephalographie) eine sehr präzise *räumliche* Auflösung; die zeitliche Auflösung liegt jedoch nur im Bereich mehrerer Sekunden. Dieser Umstand ist durch die physiologischen Eigenschaften des der fMRT zugrunde liegenden BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*)-Effektes bedingt (z. B. Fransson, Kruger, Merboldt & Frahm, 1998). Die gewählte Repetitionszeit TR (4.5s, vgl. 4.3.4) schränkt die zeitliche Auflösung in der vorliegenden Studie weiter ein. Zur Identifikation zerebraler Korrelate von Sensibilisierungsprozessen, die einen dynamischen, also zeitgebundenen Aspekt der Schmerzwahrnehmung darstellen (vgl. 1), ist möglicherweise eine Methode mit höherer zeitlicher Auflösung nötig. EEG oder MEG könnten zur Erfassung dieser Prozesse geeigneter sein.

Eine alternative Methode wäre der Vergleich der zerebralen Aktivierung von Probanden, die eine starke Sensibilisierung empfinden, mit solchen, bei denen dies nicht der Fall ist. Hierzu wäre eine größere Stichprobe erforderlich; allerdings wäre es für den Anfang ausreichend, nur gesunde Kontrollprobanden zu untersuchen. Wenn es gelänge, zerebrale Korrelate subjektiver Sensibilisierungsprozesse bei gesunden Probanden zu identifizieren, könnte man auf dieser Grundlage präzisere Hypothesen über Gemeinsamkeiten oder Unterschiede zu Patienten mit Fibromyalgie oder chronischem Rückenschmerzen aufstellen.

### **6.5 Studie II: Fazit**

In der vorliegenden Studie konnten keine eindeutigen zerebralen Korrelate von Schmerzsensibilität und –sensibilisierung identifiziert werden. Die Ergebnisse der Gruppenanalysen sind nur in der Bedingung *Stimulation* aussagekräftig, die Einzelanalysen sind heterogen. Die vorliegenden Ergebnisse weisen eher darauf hin, dass die zerebrale Aktivierung bei thermischer Reizung nicht die objektive, sondern die subjektive Reizintensität abbildet. Diese Aussage ist jedoch zunächst spekulativ und kann nicht spezifisch für schmerzhafte Reize gemacht werden.

Das Hauptproblem dieser Untersuchung war die ungenügende Differenzierung subjektiv schmerzhafter von nicht schmerzhaften Reizen durch die kontinuierliche Größenschätzung; in nachfolgenden Untersuchungen muss der Unterschied zwischen diesen Bedingungen deutlicher gemacht werden. Außerdem wäre eine häufigere Wiederholung der einzelnen Reizstufen zur

Erhöhung der Teststärke sinnvoll. Eine Vergrößerung der Stichprobe würde nicht nur eine Random-Effects-Analyse (Penny et al., 2003) ermöglichen, deren Ergebnisse verallgemeinert werden könnten; durch die Einbeziehung größerer Gruppen könnten möglicherweise Subgruppen mit unterschiedlichen Reaktionsmustern identifiziert werden. Eine Möglichkeit zur gezielten Untersuchung der Schmerzsensibilisierung wäre in diesem Zusammenhang auch der Vergleich von Personen, die eine starke Sensibilisierung bei tonischer Schmerzreizung zeigen, mit solchen, bei denen dies nicht der Fall ist. Um ein umfassenderes Bild der zerebralen Aktivierung bei schmerzhafter Reizung zu erhalten, empfiehlt es sich zudem, in weiteren Untersuchungen nicht nur signifikante Aktivierungen, sondern auch Deaktivierungen zu untersuchen. Befunde wie z.B. die Ergebnisse von Lorenz et al. (2003) und Schmahl et al. (2006) (vgl. 2.1.3), die negative Zusammenhänge zwischen der Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex und affektiven Schmerzkomponenten fanden, lassen auf komplexe Interaktionen der verschiedenen Schmerzkomponenten schließen. Nur durch die Untersuchung signifikanter Aktivierungen sind diese vermutlich nicht vollständig zu erfassen.

### 7. Zusammenfassung und Ausblick

*Die große Tragödie der Wissenschaft: die Erledigung einer wunderschönen Hypothese durch eine häßliche Tatsache. (Thomas Henry Huxley, 1894)*

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die Wahrnehmung experimenteller Schmerzreize bei Patienten mit Fibromyalgie sowie von Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz im Vergleich zu gesunden Probanden verändert ist. Hierzu wurden Schmerzsensibilität und Schmerzsensibilisierung in beiden Patientengruppen sowie bei gesunden Kontrollprobanden mit verschiedenen Hitzereizverfahren experimentell erfasst. Weiterhin wurde der Versuch unternommen, in allen drei genannten Gruppen zerebrale Korrelate subjektiver Schmerzsensibilität und subjektiver Sensibilisierungsprozesse zu identifizieren.

In beiden Patientengruppen konnten im Vergleich zu den gesunden Probanden gesteigerte Schmerzsensibilität und -sensibilisierung bei schmerzhafter Hitzereizung nachgewiesen werden. Insbesondere in der Gruppe der Fibromyalgiepatienten zeigt sich dabei ein klares Muster generalisierter Hyperalgesie bei normaler somatosensorischer Sensibilität. Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz liegen hinsichtlich ihrer Schmerzsensibilität durchgängig zwischen den beiden anderen Gruppen und sind in ihrer Neigung zu erhöhter Schmerzsensibilisierung mit den Fibromyalgiepatienten vergleichbar. Eine längere Chronifizierungsdauer scheint in beiden Patientengruppen mit einer Abschwächung der generalisierten Hyperalgesie verbunden zu sein. Ein substantieller Zusammenhang der Schmerzwahrnehmung mit Depressivität, Ängstlichkeit oder Furcht-Vermeidung war nicht feststellbar. Auch ein einheitliches Muster zerebraler Korrelate von Schmerzsensibilität und -sensibilisierung konnte mit den verwendeten Methoden nicht nachgewiesen werden. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen eher dafür, dass bei thermischer Reizung nicht die subjektive, sondern die objektive Reizintensität durch die zerebrale Aktivität abgebildet wird; allerdings muss diese Interpretation durch weitere Studien mit verbesserter Methodik überprüft werden.

Die in dieser Studie gefundene generalisierte Hyperalgesie bei Patienten mit Fibromyalgie passt gut zu bereits vorliegenden Befunden (vgl. 2.2.2.2). Vergleiche der verschiedenen Sensibilisierungsmaße unter einander sprechen eher gegen die Hypothese einer gesteigerten Vigilanz für aversive Reize und für eine beeinträchtigte Schmerzhemmung in dieser Patientengruppen (vgl. 5.4.3). Allerdings ist diese Schlussfolgerung nur unter Vorbehalt zu



ziehen, da nicht sicher ist, welche Aspekte der Schmerzsensibilisierung die beiden verglichenen Maße erfassen.

Auch bei Patienten mit chronischem unspezifischem Rückenschmerz liegen Veränderungen der Schmerzwahrnehmung vor, die im Sinne eines Schmerzgedächtnisses interpretiert werden können. Sinnvoll wäre in weiterführenden Studien vor allem der Einbezug einer größeren Stichprobe, um die im Hinblick auf verschiedene Aspekte der Ergebnisse interessanten Subgruppenanalysen durchführen zu können. Auf diese Art könnten insbesondere die Parallelen und Unterschiede zwischen den Diagnosen Fibromyalgie und chronischer unspezifischer Rückenschmerz genauer herausgearbeitet werden. Anhand von Charakteristika der Schmerzwahrnehmung, aber auch der hier bei den Schmerzpatienten sehr uneinheitlichen Komorbidität könnte so Aufschluss darüber gewonnen werden, ob es sich bei diesen Schmerzsyndromen eher um distinkte Kategorien handelt oder ob es einen kontinuierlichen Übergang gibt (vgl. 5.4.1). Interessant wäre auch eine separate Gruppe von Patienten, die sowohl unter Rückenschmerz als auch unter Fibromyalgie leiden.

Die in dieser Studie verwendete Methodik war nicht dazu geeignet, bei der geringen Anzahl verfügbarer Probanden zerebrale Korrelate von Schmerzsensibilität und -sensibilisierung nachzuweisen. Mögliche prozedurbedingte Gründe werden unter 6.4.2 und 6.4.3 beschrieben. Durch eine bessere Trennung schmerzhafter von nicht schmerzhaften Reizen sowie eine erhöhte Anzahl an Durchgängen könnte die Methodik hier maßgeblich verbessert werden. Zur Untersuchung von Sensibilisierungsprozessen, die einen dynamischen Aspekt der Schmerzwahrnehmung darstellen, wären aber auch Instrumente mit einer höheren zeitlichen Auflösung besser geeignet als die funktionelle Magnetresonanztomographie. Zu nennen wären hier z.B. EEG und MEG. Eine Alternative wäre der von Vergleich von Probanden, die eine besonders starke vs. schwache Sensibilisierung bei schmerzhafter Reizung erleben.

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie besteht darin, dass in den überwiegend weiblichen Stichproben weder die Phase des Menstruationszyklus kontrolliert noch als Kovariate mit einbezogen wurde. Über den Einfluss dieses Faktors auf die Schmerzwahrnehmung gibt es divergierende Befunde (Riley, Robinson, Wise & Price, 1999; Sherman & Leresche, 2006). Fillingim et al. (1997) berichten, dass nur die Sensibilität für ischämischen, nicht aber für thermischen Schmerz im Laufe der Zyklusphase variiert. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hier berichteten Ergebnisse durch systematische Unterschiede in der

## 7. Zusammenfassung und Ausblick

---

Zyklusphase der Probandinnen beeinflusst wurden. In weiteren Studien sollte diese potentielle Fehlerquelle kontrolliert werden.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ist es notwendig, die Methoden genauer zu überprüfen, bevor mit diesen weitere Untersuchungen an Patientengruppen durchgeführt werden. Hier bietet sich die Chance, verschiedene Ebenen der Schmerzsensibilität und -sensibilisierung zu erfassen; allerdings muss zunächst abgeklärt werden, welche Ebenen durch die einzelnen Parameter erfasst werden. Derzeit ist beispielsweise noch unklar, ob das subjektive Sensibilisierungsmaß  $\Delta S$  tatsächlich durch komplexere affektive und/oder kognitive Prozesse beeinflusst wird als das behaviorale Maß  $\Delta T$ . Es ist auch offen, welche Art von Sensibilisierungsprozessen durch  $\Delta CME$  abgebildet werden. Sinnvoll wäre eine experimentelle Manipulation der Ergebnisse beider Sensibilisierungsprozeduren bei gesunden Probanden z. B. durch Stimmungsinduktion oder durch Beeinflussung kognitiver Variablen wie Aufmerksamkeit oder Antizipation. Es könnte auch überprüft werden, ob verschiedene Sensibilisierungsmaße in unterschiedlichem Ausmaß durch operante Konditionierungsprozesse zu beeinflussen sind. Denkbar wäre hier beispielsweise eine Interaktion zwischen der Art des Sensibilisierungsmaßes und der Form der operanten Konditionierung; es wäre z.B. interessant, zu überprüfen, inwiefern die intrinsische operante Konditionierung durch Manipulation des Schmerzreizes (wie bei Hölzl et al., 2005, vgl. 2.2.2.3) und die operante Konditionierung durch soziale Verstärkung (z. B. positive Rückmeldung, Flor et al., 2002) auf die verschiedenen Sensibilisierungsmaße einen differentiellen Einfluss haben. Auch die Charakteristika der verschiedenen Schwellenwerte, also Sensibilitätsmaße, könnten auf diese Weise überprüft werden, wobei diese homogener zu sein scheinen; die Korrelationen zwischen den nozizeptiven Sensibilitätsmaßen waren bis auf eine Ausnahme ( $PT_{adj}(CME)$ ) durchgängig hoch.

Wenn festgestellt werden kann, welche Aspekte der Schmerzsensibilität und -sensibilisierung durch die verschiedenen Schwellenmaße und Sensibilisierungskennwerte erfasst werden, dann stehen der Schmerzforschung sehr nützliche Instrumente zur Verfügung, mit deren Hilfe Veränderungen der Schmerzwahrnehmung bei den verschiedensten Patientengruppen genauer differenziert werden können. Das ist nicht nur im Zusammenhang mit Schmerzpatienten relevant, sondern auch bei verschiedenen psychischen Störungen, bei denen ebenfalls eine veränderte Schmerzwahrnehmung zu finden ist, wie z. B. Essstörungen, Major Depression oder Borderline-Persönlichkeitsstörung (vgl. 2.2.2.2). Interessant wäre auch die Untersuchung von Krankheitsbildern, die der Fibromyalgie nahe stehen, aber durch nicht Schmerz als das primäre

klinische Symptom gekennzeichnet sind, wie z.B. das *Chronic Fatigue Syndrome* (z.B. Nisenbaum et al., 1998, vgl. 2.2.2.1).

Wenn bekannt ist, welche Aspekte der Schmerzsensibilisierung die verschiedenen Sensibilisierungsparameter erfassen, dann können auch gezielter Hypothesen darüber aufgestellt werden, in welchem Hirnarealen zerebrale Korrelate des entsprechenden Maßes zu erwarten sind. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden könnten dazu beitragen, die komplexen Zusammenhänge zwischen sensorischen, affektiven und kognitiven Schmerzaspekten bei gesunden Probanden und bei Patienten mit veränderter Schmerzwahrnehmung besser verständlich zu machen. Wenn die entsprechende Vorarbeit geleistet wird, steht hiermit eine viel versprechende Methodik für die weitere Forschung zur Verfügung.

*Ideen wie absolute Gewissheit, absolute Genauigkeit, endgültige Wahrheit und so fort, sind Erfindungen der Einbildungskraft und haben in der Wissenschaft nichts zu suchen. (Max Born<sup>3</sup>)*

---

<sup>3</sup> zugeschrieben, [www.wikiquote.de](http://www.wikiquote.de)

## 8. Literaturverzeichnis

- Abbott, F. V., Melzack, R., & Leber, B. F. (1982). Morphine analgesia and tolerance in the tail-flick and formalin tests: dose-response relationships. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 17 (6), 1213-1219.
- Abbott, F. V., Melzack, R., & Samuel, C. (1982). Morphine analgesia in tail-flick and formalin pain tests is mediated by different neural systems. *Experimental Neurology*, 75 (3), 644-651.
- Al Obaidi, S. M., Nelson, R. M., Al Awadhi, S., & Al Shuwaie, N. (2000). The role of anticipation and fear of pain in the persistence of avoidance behavior in patients with chronic low back pain. *Spine*, 25 (9), 1126-1131.
- Amann, M., Kleinböhl, D., Meyer, H., Kube, A., Hölzl, R., & Schad, L. R. (2003). Ein visuelles Rückmeldungs-System für die funktionelle Magnetresonanztomographie. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 171 (Suppl. 1), 303.
- Apkarian, A. V., Gelnar, P. A., Krauss, B. R., & Szeverenyi, N. M. (2000). Cortical responses to thermal pain depend on stimulus size: a functional MRI study. *Journal of Neurophysiology*, 83 (5), 3113-3122.
- Apkarian, A. V., Thomas, P. S., Krauss, B. R., & Szeverenyi, N. M. (2001). Prefrontal cortical hyperactivity in patients with sympathetically mediated chronic pain. *Neuroscience Letters*, 311 (3), 193-197.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9 (4), 463-484.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (1997). *Leitlinie: Chronisch unspezifischer Rückenschmerz*. Nr. 36/001. Abgerufen August 2006: <http://leitlinien.net/>.
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B. et al. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 50 (3), 944-952.
- Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W., & Kroenke, K. (2003). Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of International Medicine*, 163 (20), 2433-2445.
- Basbaum, A. I. & Jessel, T. M. (2000). The perception of pain. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessel (Eds.), *Principles of neural science* (pp. 472-490). New York: McGraw-Hill.
- Becerra, L., Breiter, H. C., Wise, R., Gonzalez, R. G., & Borsook, D. (2001). Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* (5), 32, 927-946.
- Beck, A. T., Ward, C., & Mendelson, M. (1961). Beck Depression Inventory (BDI). *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.

- Benjamini, Y. & Hochberg, Y. (2006). Controlling the False Discovery Rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 57, 289-300.
- Berman, H. H., Kim, K. H., Talati, A., & Hirsch, J. (1998). Representation of nociceptive stimuli in primary sensory cortex. *Neuroreport*, 9 (18), 4179-4187.
- Bessou, P., & Perl, E. R. (1969). Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 32 (6), 1025-1043.
- Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., & Büchel, C. (2002). Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain*, 99 (1-2), 313-321.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (1996). *Biologische Psychologie*. (3 ed.) Heidelberg: Springer.
- Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., & Büchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, 125 (6), 1326-1336.
- Borsook, D., Becerra, L., Fishman, S., Edwards, A., Jennings, C. L., Stojanovic, M. et al. (1998). Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. *Neuroreport*, 9 (6), 1013-1017.
- Brooks, J. C., Zambreanu, L., Godinez, A., Craig, A. D., & Tracey, I. (2005). Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *NeuroImage*, 27 (1), 201-209.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4 (6), 215-222.
- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Hofbauer, R. K., Ha, B., Chen, J. I., & Carrier, B. (1999). Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96 (14), 7705-7709.
- Buskila, D., Neumann, L., Hazanov, I., & Carmi, R. (1996). Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 26 (3), 605-611.
- Büchel, C., Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., & Weiller, C. (2002). Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 22 (3), 970-976.
- Büchel, C., Turner, R., & Friston, K. J. (1997). Lateral geniculate activations can be detected using intersubject averaging and fMRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 38, 691-694.
- Campbell, J. N. & LaMotte, R. H. (1983). Latency to detection of first pain. *Brain Research*, 266 (2), 203-208.

## 8. Literaturverzeichnis

---

- Carli, G., Suman, A. L., Biasi, G., & Marcolongo, R. (2002). Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*, 100 (3), 259-269.
- Cervero, F. (1986). Dorsal horn neurons and their sensory inputs. In T. L. Yaksh (Ed.), *Spinal afferent processing* (pp. 197-216). New York: Plenum Press.
- Cervero, F., Gilbert, R., Hammond, R. G., & Tanner, J. (1993). Development of secondary hyperalgesia following non-painful thermal stimulation of the skin: a psychophysical study in man. *Pain*, 54 (2), 181-189.
- Chakour, M. C., Gibson, S. J., Bradbeer, M., & Helme, R. D. (1996). The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception. *Pain*, 64 (1), 143-152.
- Chapman, C. R., Casey, K. L., Dubner, R., Foley, K. M., Gracely, R. H. & Reading, A. E. (1985). Pain measurement: an overview. *Pain*, 22 (1), 1-31.
- Chen, A. C., Niddam, D. M., Crawford, H. J., Oostenveld, R., & Arendt-Nielsen, L. (2002). Spatial summation of pain processing in the human brain as assessed by cerebral event related potentials. *Neuroscience Letters*, 328 (2), 190-194.
- Chen, A. C. N., Shimojo, M., Svensson, P., & Arendt-Nielsen, L. (2000). Brain Dynamics of Scalp Evoked Potentials and Current Source Densities to Repetitive (5-pulse Train) Painful Stimulation of Skin and Muscle: Central Correlate of Temporal Summation. *Brain Topography*, 13, 59-72.
- Clauw, D. J. & Crofford, L. J. (2003). Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 17 (4), 685-701.
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., & Iadarola, M. J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *Journal of Neurophysiology*, 82 (4), 1934-1943.
- Cook, D. B., Lange, G., Ciccone, D. S., Liu, W. C., Steffener, J., & Natelson, B. H. (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 31 (2), 364-378.
- Crofford, L. J., Pillemer, S. R., Kalogeras, K. T., Cash, J. M., Michelson, D., Kling, M. A. et al. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 37 (11), 1583-1592.
- Crombez, G., Eccleston, C., Van den, B. A., Goubert, L., & Van Houdenhove, B. (2004). Hypervigilance to pain in fibromyalgia: the mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. *Clinical Journal of Pain*, 20 (2), 98-102.
- Crombez, G., Vlaeyen, J. W., Heuts, P. H., & Lysens, R. (1999). Pain-related fear is more disabling than pain itself: evidence on the role of pain-related fear in chronic back pain disability. *Pain*, 80 (1-2), 329-339.

- Davis, K. D. (2003). Neurophysiological and anatomical considerations in functional imaging of pain. *Pain*, 105 (1-2), 1-3.
- Davis, K. D., Taylor, S. J., Crawley, A. P., Wood, M. L., & Mikulis, D. J. (1997). Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *Journal of Neurophysiology*, 77 (6), 3370-3380.
- De Tommaso, M., Libro, G., Guido, M., Sciruicchio, V., Losito, L., & Puca, F. (2003). Heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO<sub>2</sub> laser stimulation in chronic tension-type headache. *Pain*, 104 (1-2), 111-119.
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (2006). *Triggerpoints. Abb. 15: Die Lokalisation der „tender points“*. Abgerufen August 2006: <http://www.dgrh.de/studausbildung.html>.
- Derbyshire, S. W., Jones, A. K., Creed, F., Starz, T., Meltzer, C. C., Townsend, D. W. et al. (2002). Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *NeuroImage*, 16 (1), 158-168.
- Derbyshire, S. W., Jones, A. K., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D., & Firestone, L. L. (1997). Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, 73 (3), 431-445.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118 (1), 279-306.
- Eide, P. K., Jorum, E., & Stenehjem, A. E. (1996). Somatosensory findings in patients with spinal cord injury and central dysaesthesia pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60 (4), 411-415.
- Eide, P. K. & Rabben, T. (1998). Trigeminal neuropathic pain: pathophysiological mechanisms examined by quantitative assessment of abnormal pain and sensory perception. *Neurosurgery*, 43 (5), 1103-1110.
- Eide, P. K. & Stubhaug, A. (1998). Relief of trigeminal neuralgia after percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis is dependent on normalization of abnormal temporal summation of pain, without general impairment of sensory perception. *Neurosurgery*, 43 (3), 462-472.
- Evans, A., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proceedings of the IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, 3, 1813-1817.
- Farasyn, A. & Meeusen, R. (2005). The influence of non-specific low back pain on pressure pain thresholds and disability. *European Journal of Pain*, 9 (4), 375-381.
- Fechner, G. T. (1860). *Elemente der Psychophysik*. Leipzig: Breitkopf & Härtel.

## 8. Literaturverzeichnis

---

- Fillington, R. B., Maixner, W., Girdler, S. S., Light, K. C., Harris, M. B., Sheps, D. S. et al. (1997). Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosomatic Medicine*, 59 (5), 512-520.
- Flor, H., Diers, M., & Birbaumer, N. (2004). Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neuroscience Letters*, 361 (1-3), 147-150.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N. et al. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375, 482-484.
- Flor, H. & Hermann, C. (2004). Biopsychosocial models of pain. In R.R. Dworkin & W. S. Breitbart (Eds.) *Psychosocial aspects of pain: A handbook for health care providers*. Progress in pain research and management, 27. Seattle, WA: IASP Press, 47-78.
- Flor, H., Knost, B., & Birbaumer, N. (2002). The role of operant conditioning in chronic pain: an experimental investigation. *Pain*, 95 (1-2), 111-118.
- Flor, H. & Turk, D. C. (1988). Chronic back pain and rheumatoid arthritis: predicting pain and disability from cognitive variables. *Journal of Behavioral Medicine*, 11 (3), 251-265.
- Flor, H., Turk, D. C., & Birbaumer, N. (1985). Assessment of stress-related psychophysiological reactions in chronic back pain patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53 (3), 354-364.
- Fordyce, W. E. (1976). *Behavioral Methods for Chronic Pain and Illness*. St Louis: C. V. Mosby.
- Fransson, P., Kruger, G., Merboldt, K. D., & Frahm, J. (1998). Physiologic aspects of event related paradigms in magnetic resonance functional neuroimaging. *Neuroreport*, 9, 2001-2005.
- Friston, K. J., Price, C. J., Büchel, C., & Frackowiak, R. S. J. (1997). A taxonomy of study design. In R. S. J. Frackowiak, K. J. Friston, C. Frith, R. Dolan, & J. C. Mazziotta (Eds.), *Human Brain Function* (pp. 141-159).
- Fruhstorfer, H., Lindblom, U., & Schmidt, W. C. (1976). Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 39 (11), 1071-1075.
- Gaarder, J. (2000). *Sofies Welt. Roman über die Geschichte der Philosophie*. München: dtv.
- Geisser, M. E., Casey, K. L., Brucksch, C. B., Ribbens, C. M., Appleton, B. B., & Crofford, L. J. (2003). Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*, 102 (3), 243-250.



- Gibson, S. J., Littlejohn, G. O., Gorman, M. M., Helme, R. D., & Granges, G. (1994). Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO<sub>2</sub> laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 58 (2), 185-193.
- Giesecke, T., Gracely, R. H., Grant, M. A., Nachemson, A., Petzke, F., Williams, D. A. et al. (2004). Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis and Rheumatism*, 50 (2), 613-623.
- Giesecke, T., Williams, D. A., Harris, R. E., Cupps, T. R., Tian, X., Tian, T. X. et al. (2003). Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis and Rheumatism*, 48 (10), 2916-2922.
- Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T., Grant, M. A., Petzke, F., Williams, D. A. et al. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, 127 (4), 835-843.
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 46 (5), 1333-1343.
- Grachev, I. D., Fredrickson, B. E., & Apkarian, A. V. (2000). Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain*, 89 (1), 7-18.
- Granot, M., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2003). Psychophysics of phasic and tonic heat pain stimuli by quantitative sensory testing in healthy subjects. *European Journal of Pain*, 7 (2), 139-143.
- Graven-Nielsen, T., Aspegren, K. S., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., Sorensen, J., Johnson, A. et al. (2000). Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, 85 (3), 483-491.
- Greene, L. C. & Hardy, J. D. (1962). Adaptation of thermal pain in the skin. *Journal of Applied Physiology*, 17, 693-696.
- Griep, E. N., Boersma, J. W., Lentjes, E. G., Prins, A. P., van der Korst, J. K., & de Kloet, E. R. (1998). Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *Journal of Rheumatology*, 25 (7), 1374-1381.
- Handwerker, H. O. (1984). Experimentelle Schmerzanalyse beim Menschen. In M. Zimmermann und H. O. Handwerker (Hrsg.), *Schmerz*. Heidelberg: Springer, 87-123.
- Handwerker, H. O. (1999). *Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes*. Berlin: Springer.
- Hardy, J. D., Wolff, H. G., & Goodell, H. (1940). Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: observations on spatial summation of pain. *Journal of Clinical Investigation*, 19 (4), 649-657.

## 8. Literaturverzeichnis

---

- Hasenbring, M., Hallner, D., & Klasen, B. (2001). Psychologische Mechanismen im Prozess der Schmerzchronifizierung: Unter- oder überbewertet? *Der Schmerz*, 15, 442-447.
- Hassett, A. L., Cone, J. D., Patella, S. J., & Sigal, L. H. (2000). The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 43 (11), 2493-2500.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressions Skala. Manual*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Herschbach, P. (1993). Fragebogen zur Diagnostik funktioneller Magen-Darmbeschwerden. Dt. Übers. der „Gastroduodenal Disorders“ und „Bowel Disorders“ aus D.A. Drossman (Ed.) (1994), *The functional gastrointestinal disorders – diagnosis, pathophysiology, and treatment*. Boston: Little, Brown and Company.
- Hildebrandt, J. & Mense, S. (2001). Rückenschmerzen - ein ungelöstes Problem. *Der Schmerz*, 15, 411-412.
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of Neurophysiology*, 86 (1), 402-411.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6, 65-70.
- Hözl, R., Kleinböhl, D., & Huse, E. (2005). Implicit operant learning of pain sensitization. *Pain*, 115 (1-2), 12-20.
- Hurtig, I. M., Raak, R. I., Kendall, S. A., Gerdle, B., & Wahren, L. K. (2001). Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *Clinical Journal of Pain*, 17 (4), 316-322.
- Huxley, T. H. (1894). *Collected essays, vol. 8. Discourses: biological & geological*. London: Macmillan and Co.
- International Association for the Study of Pain (1979). Pain terms: A list of definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 6 (3), 249.
- Jochims, A., Ludascher, P., Bohus, M., Treede, R. D., & Schmahl, C. (2006). Schmerzverarbeitung bei Borderline-Persönlichkeitsstörung, Fibromyalgie und Posttraumatischer Belastungsstörung. *Der Schmerz*, 20 (2), 140-150.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114 (1-2), 295-302.
- Kleinböhl, D. (1996). *Psychophysikalische Korrelate von Anpassungsprozessen bei lang andauernden Schmerzreizen bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten*. Aachen: Shaker.

- Kleinböhl, D., Amann, M., Baudendistel, K., Hölzl, R., & Schad, L. R. (2002). Evaluation of a diagnostic tonic heat pain fMRI procedure with continuous rating of pain perception at four randomized stimulus intensities. *NeuroImage*, 16, 827.
- Kleinböhl, D., Baus, D., Hornberger, U., & Hölzl, R. (2005). Schmerzgedächtnis und Sensibilisierung. *psychoneuro*, 31, 84-91.
- Kleinböhl, D., Bender, H.-J., Hölzl, R., Meyer, H., Schad, L.-R., Weiss, M. et al. (2001). Schmerzdiagnostik mit phasischen und tonischen experimentellen Reizmodellen: Klinische Anwendung und funktionelle Bildgebung. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, 7, 611.
- Kleinböhl, D., Görtelmeyer, R., Bender, H. J., & Hölzl, R. (2006). Amantadine sulfate reduces experimental sensitization and pain in chronic back pain patients. *Anesthesia and Analgesia*, 102 (3), 840-847.
- Kleinböhl, D., Hölzl, R., Möltner, A., Rommel, C., Weber, C., & Osswald, P. M. (1999). Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain*, 81 (1-2), 35-43.
- Kleinböhl, D., Trojan, J., Konrad, C., & Hölzl, R. (2006). Sensitization and habituation of AMH and C-fiber related percepts of repetitive radiant heat stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117 (1), 118-130.
- Klossika, I., Flor, H., Kamping, S., Bleichhardt, G., Trautmann, N., Treede, R. D. et al. (2006). Emotional modulation of pain: a clinical perspective. *Pain*, 124 (3), 264-268.
- Kooijman, C. M., Dijkstra, P. U., Geertzen, J. H., Elzinga, A., & van der Schans, C. P. (2000). Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain*, 87 (1), 33-41.
- Kröner-Herwig, B. (1996). Chronischer Schmerz - eine Gegenstandsbestimmung. In H.D.Basler, C. Franz, B. Kröner-Herwig, H. P. Rehfish, & H. Seemann (Eds.), *Psychologische Schmerztherapie: Grundlagen, Diagnostik, Krankheitsbilder, Behandlung* (3 ed., pp. 3-21). Berlin: Springer.
- Kurland, J. E., Coyle, W. J., Winkler, A., & Zable, E. (2006). Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Digestive Diseases and Sciences*, 51 (3), 454-460.
- LaMotte, R. H. (1979). Intensive and temporal determinants of thermal pain. In D.R.Kenshalo (Ed.), *Sensory functions of the skin of humans* (pp. 327-361). New York: Plenum Press.
- Lautenbacher, S., Galfe, G., Hölzl, R., & Strian, F. (1989). Threshold tracking for assessment of long-term adaptation and sensitization in pain perception. *Perceptual and Motor Skills*, 69 (2), 579-589.
- Lautenbacher, S., Galfe, G., Karlbauer, G., Möltner, A., & Strian, F. (1990). Effects of chronic back pain on the perception of experimental heat pain. *Perceptual and Motor Skills*, 71 (3), 1283-1292.

## 8. Literaturverzeichnis

---

- Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., Nielsen, J., & Arendt-Nielsen, L. (2005). Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*, 115 (3), 410-418.
- Lautenbacher, S. & Rollman, G. B. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clinical Journal of Pain*, 13 (3), 189-196.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. D. (1981). State-Trait-Angstinventar (STAI). Weinheim: Beltz.
- Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J. D., & Bentley, G. (1983). Outline of a Fear-Avoidance Model of exaggerated pain perception-I. *Behavioral Research and Therapy*, 21 (4), 401-408.
- Linton, S. J. (2000). A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine* (9), 25, 1148-1156.
- Liu, X. G. & Sandkühler, J. (1995). Long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in the rat spinal dorsal horn is prevented by spinal N-methyl-D-aspartic acid receptor blockage. *Neuroscience Letters*, 191 (1-2), 43-46.
- Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126 (5), 1079-1091.
- Maihöfner, C., Handwerker, H. O., Neundörfer, B., & Birklein, F. (2003). Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 601 (12), 1707-1715.
- Maixner, W., Fillingim, R., Sigurdsson, A., Kincaid, S., & Silva, S. (1998). Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *Pain*, 76 (1-2), 71-81.
- Maquet, D., Croisier, J. L., Demoulin, C., & Crielaard, J. M. (2004). Pressure pain thresholds of tender point sites in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *European Journal of Pain*, 8 (2), 111-117.
- McBeth, J., Macfarlane, G. J., & Silman, A. J. (2002). Does chronic pain predict future psychological distress? *Pain*, 96 (3), 239-245.
- McDermid, A. J., Rollman, G. B., & McCain, G. A. (1996). Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain*, 66 (2-3), 133-144.
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain* (Suppl. 6), 121-126.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150, 971-979.
- Melzack, R. & Casey, K. L. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In D.R.Kenshalo (Ed.), *The skin senses* (pp. 423-443). Springfield (IL): Charles C. Thomas.
- Mendell, L. M. (1966). Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Experimental Neurology*, 16, 316-332.

- Mense, S. (2000). Neurobiological concepts of fibromyalgia - the possible role of descending spinal tracts. *Scandinavian Journal of Rheumatology, Supplement, 113*, 24-29.
- Mense, S. (2001). Pathophysiologie des Rückenschmerzes und seine Chronifizierung - Tierexperimentelle Daten und neue Konzepte. *Der Schmerz, 15*, 413-417.
- Möltner, A., Hölzl, R., Lautenbacher, S., Roscher, S. & Strian, F. (1993). *Normwerte und Zuverlässigkeit der Messung von Wärme-, Kälte- und Hitzeschmerzschwellen für die Funktionsprüfung kleiner Nervenfasern*. Forschungsbericht der Universität Mannheim (OSI-Report).
- Montoya, P., Sitges, C., Garcia-Herrera, M., Izquierdo, R., Truyols, M., Blay, N. et al. (2005). Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine, 67* (6), 957-963.
- Morgenstern, C. (1918). *Stufen*. München: R. Piper.
- Müller, G. (2001). Diagnostik des Rückenschmerzes - Wo liegen die Probleme? *Der Schmerz, 15*, 435-441.
- Neeck, G. & Riedel, W. (1999). Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences, 876*, 325-338.
- Neumann, L. & Buskila, D. (2003). Epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports, 7* (5), 362-368.
- Nickel, R. & Raspe, H. H. (2001). Chronischer Schmerz: Epidemiologie und Inanspruchnahme. *Nervenarzt, 72* (12), 897-906.
- Nikolajsen, L., Hansen, C. L., Nielsen, J., Keller, J., Arendt-Nielsen, L., & Jensen, T. S. (1996). The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain, 67* (1), 69-77.
- Nisenbaum, R., Reyes, M., Mawle, A. C., & Reeves, W. C. (1998). Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome. *American Journal of Epidemiology, 148* (1), 72-77.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., & Mauguiere, F. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex, 12* (4), 376-385.
- Penny, W. D., Holmes, A. P., & Friston, K. J. (2003). Random effects analysis. In R. S. J. Frackowiak, K. J. Friston, C. Frith, R. Dolan, C. J. Price, S. Zeki, et al. (Eds.), *Human Brain Function* (2 ed.). San Diego: Academic Press.
- Petzke, F., Clauw, D. J., Ambrose, K., Khine, A., & Gracely, R. H. (2003). Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain, 105* (3), 403-413.

## 8. Literaturverzeichnis

---

- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique*, 30 (5), 263-288.
- Pfingsten, M., Leibing, E., Franz, C., Bansemer, D., Busch, O. & Hildebrandt, J. (1997). Erfassung der "fear-avoidance-beliefs" bei Patienten mit Rückenschmerzen - Deutsche Version des "fear-avoidance-beliefs questionnaire" (FABQ-D). *Der Schmerz*, 11, 387-395.
- Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M. et al. (1999). Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, 284, 1979-1981.
- Ploner, M., Freund, H. J., & Schnitzler, A. (1999). Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain*, 81 (1-2), 211-214.
- Porro, C. A. (2003). Functional imaging and pain: behavior, perception, and modulation. *The Neuroscientist*, 9 (5), 354-369.
- Poulton, E. C. (1979). Models for biases in judging sensory magnitude. *Psychological Bulletin*, 86 (4), 777-803.
- Price, D. D. (1988). *Psychological and Neural Mechanisms of Pain*. New York: Raven Press.
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288, 1769-1772.
- Price, D. D., Mao, J., Frenk, H., & Mayer, D. J. (1994). The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain*, 59 (2), 165-174.
- Price, D. D., McHaffie, J. G., & Larson, M. A. (1989). Spatial summation of heat-induced pain: influence of stimulus area and spatial separation of stimuli on perceived pain sensation intensity and unpleasantness. *Journal of Neurophysiology*, 62 (6), 1270-1279.
- Price, D. D., Staud, R., Robinson, M. E., Mauderli, A. P., Cannon, R., & Vierck, C. J. (2002). Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain*, 99 (1-2), 49-59.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277, 968-971.
- Raja, S. N., Meyer, R. A., & Campbell, J. N. (1990). Hyperalgesia and sensitization of primary afferent fibres. In H. Fields (Ed.), *Pain syndromes in neurology*. London: Butterworths.
- Ramachandran, V. S., Stewart, M., & Rogers-Ramachandran, D. C. (1992). Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Neuroreport*, 3 (7), 583-586.
- Ren, K. (1994). Wind-up and the NMDA receptor; from animal studies to humans. *Pain*, 59 (2), 157-158.
- Rhudy, J. L. & Meagher, M. W. (2000). Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 84 (1), 65-75.

- 
- Rhudy, J. L. & Meagher, M. W. (2001). The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry*, 14, 241-245.
- Riley, J. L., III, Robinson, M. E., Wise, E. A., & Price, D. D. (1999). A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain*, 81 (3), 225-235.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A. et al. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123 (3), 231-243.
- Ruben, J., Schwiemann, J., Deuchert, M., Meyer, R., Krause, T., Curio, G. et al. (2001). Somatotopic organization of human secondary somatosensory cortex. *Cerebral Cortex*, 11 (5), 463-473.
- Russell, I. J., Vaeroy, H., Javors, M., & Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 35 (5), 550-556.
- Ryan, S. M., Watkins, L. R., Mayer, D. J., & Maier, S. F. (1985). Spinal pain suppression mechanisms may differ for phasic and tonic pain. *Brain Research*, 334 (1), 172-175.
- Sandkühler, J. (2005). Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses. *psychoneuro*, 31, 77-80.
- Schaible, H. G. & Richter, F. (2004). Pathophysiology of pain. *Langenbecks Archives of Surgery*, 389 (4), 237-243.
- Schmahl, C., Bohus, M., Esposito, F., Treede, R. D., Di Salle, F., Greffrath, W. et al. (2006). Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63 (6), 659-667.
- Schmahl, C., Greffrath, W., Baumgartner, U., Schlereth, T., Magerl, W., Philipsen, A. et al. (2004). Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behavior: laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. *Pain*, 110 (1-2), 470-479.
- Schon, K., Hasselmo, M. E., Lopresti, M. L., Tricarico, M. D. & Stern, C. E. (2004). Persistence of parahippocampal representation in the absence of stimulus input enhances long-term encoding: a functional magnetic resonance imaging study of subsequent memory after a delayed match-to-sample task. *Journal of Neuroscience*, 24 (49), 11088-11097.
- Schumacher, J. & Brähler, E. (2002). Prävalenzen in der deutschen Bevölkerung. Ergebnisse einer repräsentativen Erhebung mit dem Giessener Beschwerdebogen. *Der Schmerz*, 13, 375-384.
- Severin, F., Lehmann, W. P., & Strian, F. (1985). Subjective sensitization to tonic heat as an indicator of thermal pain. *Pain*, 21 (4), 369-378.

## 8. Literaturverzeichnis

---

- Sherman, J. J. & Leresche, L. (2006). Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodologic review. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291, 245-256.
- Sosenko, J. M., Kato, M., Soto, R., & Ayyar, D. R. (1989). Determinants of quantitative sensory testing in non-neuropathic individuals. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 29 (7-8), 459-463.
- Spielberger, C. D. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Staud, R. (2004). Fibromyalgia pain: do we know the source? *Current Opinion in Rheumatology*, 16 (2), 157-163.
- Staud, R., Price, D. D., Robinson, M. E., Mauderli, A. P., & Vierck, C. J. (2004). Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*, 110 (3), 689-696.
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91 (1-2), 165-175.
- Stevens, A., Batra, A., Kotter, I., Bartels, M., & Schwarz, J. (2000). Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psychiatry Research*, 97 (2-3), 237-247.
- Stippich, C., Hofmann, R., Kapfer, D., Hempel, E., Heiland, S., Jansen, O. et al. (1999). Somatotopic mapping of the human primary somatosensory cortex by fully automated tactile stimulation using functional magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters*, 277 (1), 25-28.
- Sufka, J. K. & Price, D. D. (2002). Gate control theory reconsidered. *Brain and Mind*, 3, 277-290.
- The World Medical Association Ethics Unit (2000). *The International Response to Helsinki VI - The WMA's Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, as adopted by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, October 2000*. Abgerufen August 2006 von:  
[http://www.wma.net/e/ethicsunit/pdf/intl\\_response\\_helsinki.pdf](http://www.wma.net/e/ethicsunit/pdf/intl_response_helsinki.pdf).
- Thieme, K. & Turk, D. C. (2005). Heterogeneity of psychophysiological stress responses in fibromyalgia syndrome patients. *Arthritis Research & Therapy*, 8 (1), R9.
- Thieme, K., Turk, D. C., & Flor, H. (2004). Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic Medicine*, 66 (6), 837-844.



- Timmermann, L., Ploner, M., Haucke, K., Schmitz, F., Baltissen, R., & Schnitzler, A. (2001). Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 86 (3), 1499-1503.
- Tölle, T. R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F. et al. (1999). Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Annals of Neurology*, 45 (1), 40-47.
- Treede, R. D., Apkarian, A. V., Bromm, B., Greenspan, J. D., & Lenz, F. A. (2000). Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain*, 87 (2), 113-119.
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79 (2-3), 105-111.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N. et al. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15 (1), 273-289.
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willoch, F., Rummeny, E., Conrad, B. et al. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain*, 109 (3), 399-408.
- Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F. J., & Dworkin, S. F. (1992). Grading the severity of chronic pain. *Pain*, 50 (2), 133-149.
- Waddell, G., Newton, M., Henderson, I., Somerville, D., & Main, C. J. (1993). A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*, 52 (2), 157-168.
- Walsh, D. A. & Radcliffe, J. C. (2002). Pain beliefs and perceived physical disability of patients with chronic low back pain. *Pain*, 97 (1-2), 23-31.
- Walter, B., Blecker, C., Kirsch, P., Sammer, G., Schienle, A., Stark, R. et al. (2003). MARINA: An easy to use tool for the creation of MAsks for Region of INterest Analyses [Computer software]. *NeuroImage*, 19 (2), CD-Rom.
- Weber, E. H. (1834). *De pulsu, resorptione, auditu et tactu. Annotationes anatomicae physiologicae*. Leipzig: Koehler.
- Weiser, G., Blumenstiel, K., Steffen, S., Müller, K. & Eich, W. (2005). Messung von Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen bei lokalem und ausgebreitetem chronischen Rückenschmerz – eine prospektive epidemiologische Untersuchung. *Der Schmerz*, 19 (Suppl. 1), 64.
- Willis, W. D. (1985). *The Pain System*. New York: Karger.
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and Rheumatism*, 38 (1), 19-28.

## 8. Literaturverzeichnis

---

- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L. et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33 (2), 160-172.
- Woolf, C. J. & Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288, 1765-1769.
- Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., & Evans, A. C. (1996). A unified statistical approach for determining significant voxels in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*, 4, 58-73.
- Yarnitsky, D., & Ochoa, J. L. (1990). Studies of heat pain sensation in man: perception thresholds, rate of stimulus rise and reaction time. *Pain*, 40 (1), 85-91.
- Zautra, A. J., Fasman, R., Reich, J. W., Harakas, P., Johnson, L. M., Olmsted, M. E. et al. (2005). Fibromyalgia: evidence for deficits in positive affect regulation. *Psychosomatic Medicine*, 67 (1), 147-155.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Amaral, D. G. & Suzuki, W. A. (1989). Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *Journal of Neuroscience*, 9 (12), 4355-4370.

---

**Patienten- und Probandeninformation**

Studie: Sensibilisierung, affektive Schmerzreaktion und Komorbidität bei muskuloskelettalen und viszeralen Schmerzen

**INSTITUT FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN****PROF. DR. DR. H.-J. BENDER**

---

**Anhang A: Studieninformation und Einverständniserklärung****Allgemeine Studieninformation (Infoblatt 1)**

Sehr geehrte/r Patient/in / sehr geehrte/r Proband/in!

Wir haben Sie angesprochen, ob Sie bereit wären, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen, bei der die Ursachen chronischer Schmerzen erforscht und neue Behandlungsmöglichkeiten für solche Schmerzen entwickelt werden. Wir freuen uns über Ihr Interesse und wollen Sie nachfolgend so umfassend informieren, dass Sie leicht über Ihre Teilnahme an der Studie entscheiden können. Wenn Sie weitere Fragen haben, werden wir sie Ihnen gerne beantworten.

**Was wollen wir mit dieser Studie genau herausfinden ?**

*Chronische Schmerzen* können durch eine dauerhaft *gesteigerte Empfindlichkeit* von Nervenzellen hervorgerufen werden, die dafür sorgt, dass Schmerzen andauern oder immer wiederkehren, ohne dass eine akute Ursache dafür zu entdecken wäre. Weiterhin spielt der Grad der individuellen Belastung im Alltag (Stress) sowie der Grad weiterer gesundheitlicher Beeinträchtigungen (Komorbidität) eine große Rolle bei der Chronifizierung von Schmerzen. Wir wollen herausfinden, wie solche Faktoren zu chronischen Schmerzen führen und unter welchen Voraussetzungen bzw. bei welchen Personen dies geschehen kann. Um dies zu erreichen werden im Verlauf der Studie eine ganze Reihe medizinischer und psychologischer Untersuchungsverfahren eingesetzt, die Sie einmalig absolvieren müssen, allerdings aufgeteilt auf wenigstens drei Untersuchungstermine. Falls Sie als Schmerzpatient zusätzlich an der pharmakologischen Teilstudie teilnehmen wollen, wird ein Teil dieses Untersuchungsprogramms im Behandlungszeitraum von ca. 2 Monaten zweimal wiederholt. Beachten Sie hierzu die separate *Information zur pharmakologischen Teilstudie (Infoblatt 4)*.

**Welche Untersuchungen werden in der Studie durchgeführt ?**

- ! **Medizinische Untersuchung und Diagnostik:** Eine genaue medizinische Untersuchung und Anamnese sowie - falls Sie Patient sind - eine genaue Diagnosestellung Ihres Schmerzleidens wird durch einen Arzt durchgeführt.
- ! **Psychologische Diagnostik:** Zur Diagnostik Ihrer individuellen Streßbelastung und gesundheitlichen Beeinträchtigung müssen eine Reihe psychologischer Fragebögen ausgefüllt werden.
- ! **Psychophysikalische und psychophysiologische Schmerzdiagnostik:** Um herauszufinden, wie Schmerzreize im Gehirn verarbeitet werden, müssen wir zu diagnostischen Zwecken genau definierte schmerzhaft Reize anwenden. Wir verwenden zu diesem Zweck Hitzereize, die entweder mit einer kleinen Metallplatte (= Thermode) oder mit einem Laser berührungsfrei auf die Haut am Unterarm, an der Hand oder am Fuß gegeben werden. Solche Reize dauern beim Laser weniger als eine halbe Sekunde, bei der Thermode nicht länger als wenige Sekunden bis zu einer halben Minute und werden im Laufe einer Untersuchung mehrfach wiederholt. Die verwendeten Messverfahren sind langjährig in der neurologischen und klinischen Schmerzdiagnostik erprobt und absolut ungefährlich! Es können in keinem Fall Schädigungen der Haut entstehen, jedoch ist eine vorübergehende Hautrötung am Reizort häufig. Die Reize werden außerdem unter Berücksichtigung Ihrer

- persönlichen Schmerzschwelle eingestellt und sind im allgemeinen gut zu ertragen. Gleichzeitig mit den schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Hitzereizen messen wir Ihre Gehirnströme mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG). Zur EEG-Messung werden kleine Elektroden auf die Kopfhaut geklebt, um die sehr kleinen Spannungen zu messen die das Gehirn erzeugt. Die EEG-Messung ist schmerzfrei, geräuschlos und ohne jegliche Strahlenbelastung.
- ! **Strukturelle und funktionelle Kernspintomografie:** Sie bekommen hier nochmals dieselben schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Reize, die schon bei der EEG-Messung angewendet wurden. Wie bei der EEG-Messung kann damit die Schmerzverarbeitung im Gehirn untersucht werden, allerdings mit besserer räumlicher Auflösung als mit dem EEG. Dabei müssen Sie zwischen 20 und 45 Minuten im Tomografen liegen. Die Magnetresonanztomografie ist schmerzfrei und ohne jegliche Strahlenbelastung bzw. ohne Kontrastmittel, wenn es auch bestimmte Vorkehrungen zu beachten gilt. Näheres entnehmen Sie bitte der separaten *Information zur Magnetresonanztomografie (Infoblatt 2)*.
- ! **Psychophysikalische Diagnostik der viszerale Sensibilität: Diese Untersuchung wird nur bei Patienten mit viszeralen Schmerzen (Schmerzen der Eingeweide) und bei einer Vergleichsstichprobe Gesunder durchgeführt.** Sie dient zur Bestimmung der Wahrnehmung von Dehnungsreizen im Dickdarm, die bei Erkrankungen mit viszeralen Schmerzen verändert sein können. Dabei wird im Verlauf einer etwa einstündigen Untersuchung eine kleinfingerdicke Ballonsonde rektal eingeführt, mit der nicht-schmerzhaft Dehnungsreize getestet werden können. Die Untersuchung ist in der Regel nicht schmerzhaft und bei sachgemäßer Durchführung vollkommen ungefährlich. Bitte beachten Sie hierzu die separate *Information zur Untersuchung der viszerale Sensibilität (Infoblatt 3)*.

### Wie ist der genaue Untersuchungsablauf ?

Wenn Sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sind und eine entsprechende Einverständniserklärung unterschrieben haben (welche Sie übrigens jederzeit widerrufen können), können Sie mit dem betreuenden Arzt die genauen Termine für das aufgeführte Behandlungsprogramm ausmachen. In der Regel wird für die ausführliche medizinische und psychologische Eingangsdiagnostik ein Termin benötigt, sowie jeweils für die psychophysikalische Schmerzdiagnostik und die funktionelle Magnetresonanztomografie ein weiterer Termin, also insgesamt drei Termine. Falls die Untersuchung der viszerale Sensibilität bei Ihnen durchgeführt wird, wird dies bei einem vierten Termin gemacht. Damit ist für die Teilnehmer der Querschnittstudie das Untersuchungsprogramm abgeschlossen.

Für die Teilnehmer der pharmakologischen Behandlung wird ein Teil dieses Untersuchungsprogramms im Verlauf von zwei Monaten zweimal wiederholt. Beachten Sie hierzu die *Information zur pharmakologischen Teilstudie (Infoblatt 4)*.

### Allgemeine Informationen zur Studienteilnahme

- ! Ihre Teilnahme an dieser Prüfung ist freiwillig und kann von Ihnen jederzeit auch ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne daß Ihnen irgendwelche Nachteile entstehen.
- ! Im Falle Ihrer Studienteilnahme besteht Versicherungsschutz im Rahmen einer erweiterten Haftpflichtversicherung. Bei Teilnahme an der pharmakologischen Studie sind Sie im Rahmen einer Probandenversicherung versichert (Details siehe Infoblatt 4 und Anlagen).
- ! Es entstehen Ihnen durch die Studienteilnahme und die durchgeführten Untersuchungen keinerlei Unkosten. Falls erforderlich, werden Fahrtkosten zu den Untersuchungsorten vergütet.
- ! Die Studienteilnahme ist bei Schwangerschaft oder bei Verdacht auf Schwangerschaft nicht möglich!

## Patienten- und Probandeninformation

Studie: Sensibilisierung, affektive Schmerzreaktion und Komorbidität bei muskuloskelettalen und viszeralen Schmerzen

**INSTITUT FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN**

**PROF. DR. DR. H.-J. BENDER**

### Information zur Magnetresonanztomografie (Infoblatt 2)

#### Anlass und Ziel der Untersuchung

Bei dieser Untersuchung wird eine sogenannte **funktionelle Magnetresonanztomografie** durchgeführt. Sie erlaubt eine bildliche Darstellung Ihres Gehirns und Ihrer Gehirnfunktion. Hierzu werden **unschädliche Radiowellen** (anstelle von Röntgenstrahlung oder radioaktiven Arzneimitteln) verwendet. Es werden keine Kontrastmittel gespritzt. Zur Messung ist es erforderlich, dass Sie sich innerhalb des Magnetfeldes des Tomografen befinden und ihren Kopf in eine spezielle Kopfspule legen. Die von der Kopfspule empfangenen Signale werden im Computer weiterverarbeitet und können zur Erstellung von Bildern verwendet werden. Diese Technik wird weltweit eingesetzt und es sind bislang keine schädigenden Wirkungen in über 10-jähriger Erfahrung aufgetreten.

#### Untersuchungsablauf

Bei der Untersuchung liegen Sie auf einer beweglichen Liege, die langsam in das Magnetfeld hineingefahren wird. Sie sollten ruhig und entspannt liegen und insbesondere den Kopf nicht bewegen. Während der Messung treten Klopfgeräusche auf, die auf elektromagnetischen Schaltungen beruhen. Für die funktionelle Tomografie werden Bilderserien in Ruhe und unter Aktivierung (z.B. Fingerbewegung, Hitzereizung) aufgenommen. Der genaue Ablauf der Messung wird Ihnen vom aufklärenden Arzt/Studienleiter erklärt. Eine Messung dauert zwischen 20 und 45 Minuten. Während der Messung werden Sie optisch und akustisch überwacht, so dass die Untersuchung jederzeit abgebrochen werden kann.

#### Bitte beachten!

Bei der Untersuchung dürfen Sie keine Metallteile mit sich führen (Geld, Schmuck etc.), da es sonst zu Unfällen durch im Magnetfeld fliegende Metallteile kommen kann. Außerdem können Uhren und Scheckkarten durch das starke Magnetfeld zerstört werden! Deshalb geben Sie alle metallhaltigen Gegenstände vor der Untersuchung dem Studienleiter zur Aufbewahrung. **Bitte denken Sie an:** Brille, Ohringe, Haarspangen, Gürtelschnallen, Metallteile an der Kleidung, Kugelschreiber, Schlüssel, Geldmünzen in den Taschen etc.. Wenn Sie Fragen haben oder über die Untersuchungsmethode mehr wissen möchten, stehen wir Ihnen gerne für weitere Auskünfte zur Verfügung.

#### Einschränkungen

Bei Vorliegen einer der folgenden Situationen wird zur Vermeidung möglicher Risiken normalerweise keine Kernspintomografie durchgeführt. Deshalb beantworten Sie bitte die folgenden Fragen:

- |   |      |                          |
|---|------|--------------------------|
| 1. Sind durch Operationen oder Unfälle in Ihrem Körper Metallteile vorhanden (Metallprothesen, Gefäßklips, Granatsplitter, Splitter bei Arbeiten mit metallverarbeitenden Maschinen etc.) ? | JA   | <input type="checkbox"/> |
|   | NEIN | <input type="checkbox"/> |
|   |      |                          |
| Tragen Sie einen Herzschrittmacher, eine implantierte Medikamentenpumpe oder eine Metall-Spirale?   | JA   | <input type="checkbox"/> |
|   | NEIN | <input type="checkbox"/> |
|   |      |                          |
| 3. Sind Sie am Herz oder Kopf operiert worden ?   | JA   | <input type="checkbox"/> |
|   | NEIN | <input type="checkbox"/> |
|   |      |                          |
| 4. Für Frauen im gebärfähigen Alter:<br>Besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft ?   | JA   | <input type="checkbox"/> |
|   | NEIN | <input type="checkbox"/> |

## **Information zu Datenverarbeitung und Datenschutz (Infoblatt 6)**

Im Rahmen der klinischen Prüfung werden meine Daten/Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße anonymisiert aufgezeichnet (ohne Namensnennung) und zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung der Studie dem Auftraggeber der Studie zur Verfügung gestellt.

Zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung bin ich damit einverstanden, dass der für meinen Prüfarzt autorisierte Vertreter des Auftraggebers der Studie (Deutsche Forschungsgemeinschaft) sowie in- und ausländische Überwachungsbehörden Einblick in meine beim Prüfarzt vorhandenen, personenbezogenen Daten/Krankheitsdaten nehmen darf, soweit sie für die geplante Studie relevant sind. Die in- und ausländischen Überwachungsbehörden (d.h. das US Food and Drug Administration) können nach den gesetzlichen Bestimmungen in Ausnahmefällen auch eine Weitergabe meiner personenbezogenen Daten/Krankheitsdaten fordern.

Der autorisierte Vertreter des Auftraggebers der Studie wird für diese Aufgabe speziell ausgebildet. Er überwacht die ordnungsgemäße Durchführung der Studie, insbesondere die ordnungsgemäße Erhebung der Daten sowie deren Zuordnung zu bestimmten Patienten/Patientinnen (bzw. Probanden/Probandinnen). Der autorisierte Vertreter hat sich in einer schriftlichen Erklärung zum Stillschweigen - auch gegenüber dem Auftraggeber der Studie - verpflichtet, er unterliegt auch der Verschwiegenheitsverpflichtung nach § 40 Bundesdatenschutzgesetz. Er darf meine Daten/Krankheitsdaten nur in anonymisierter Form weitergeben und keine Kopien oder Abschriften von meinen Krankenunterlagen herstellen.

Alternativ hierzu bin ich damit einverstanden, dass meine personenbezogenen Daten/Krankheitsdaten im Wege der Interviewtechnik überprüft werden, d.h. der autorisierte Vertreter befragt den Prüfarzt und nimmt somit nicht Einblick in meine Daten/Krankheitsdaten.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfange sichergestellt.

---

**Patienten- und Probandeninformation**

Studie: Sensibilisierung, affektive Schmerzreaktion und Komorbidität bei muskuloskelettalen und viszeralen Schmerzen

**INSTITUT FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN****PROF. DR. DR. H.-J. BENDER**

---

**Einverständniserklärung**

Name der Patientin/des Patienten: \_\_\_\_\_

Studienleiter: Frau/Herr Dr. \_\_\_\_\_

(Name des aufklärenden Arztes/Psychologen)

hat mit mir heute ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Art, Umfang und Bedeutung dieser klinischen Studie geführt. Dabei wurden u.a. Studienziel und Studienlänge, studienbedingte Erfordernisse und mögliche Nebenwirkungen der Studienbehandlung besprochen. Die Patienteninformation sowie ein Exemplar der Einverständniserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden. In diesem Zusammenhang bestehende Fragen wurden besprochen und beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden.

**An der Untersuchung zur viszeralen Sensibilität nehme ich ebenfalls teil:**JA ☐  
NEIN ☐

Über den vorliegenden Versicherungsschutz wurde ich informiert, ein Auszug aus den Allgemeinen Versicherungsbedingungen wurde mir ausgehändigt (**Versicherungsnummer:** V203/281; **Versicherer:** Badischer Gemeinde-Versicherungs-Verband BGV).

**Ich bin einverstanden, als Proband/in oder Patient/in an dieser klinischen Studie teilzunehmen.**

Mir ist bekannt, dass diese Studie in erster Linie der medizinischen Wissenserweiterung dient und gegebenenfalls auch keinen persönlichen Vorteil für mich bringen kann.

**Ich bin darüber unterrichtet worden, dass meine Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönlichen Nachteil widerrufen kann.** Auch der Arzt kann aufgrund seiner ärztlichen Erfahrung meine Teilnahme jederzeit beenden.

**Ich bin über die Behandlung der erhobenen Daten und über die Möglichkeit, autorisierte Personen von Seiten der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie von Seiten der zuständigen in- und ausländischen Behörden und der zuständigen Ethik-Kommission unter Wahrung der Vertraulichkeit in Originalbefunde Einsicht zu nehmen, informiert worden und erkläre mich damit einverstanden. Entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen kann eine Weitergabe der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten zur Überprüfung an die zuständigen Behörden bzw. den Auftraggeber erfolgen. Ich bin damit einverstanden, dass der Prüfarzt meinen Hausarzt über meine Studienteilnahme sowie über das allgemeine Studienkonzept informieren kann. Die separate Erklärung zu "Datenverarbeitung und Datenschutz" (Infoblatt 5) habe ich gelesen und stimme dem beschriebenen Vorgehen zu.**

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum\_\_\_\_\_  
Name Patient/Proband (in Druckbuchstaben)\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes/Studienleiters\_\_\_\_\_  
Unterschrift Patient/Proband

## **Anhang B: Standardinstruktionen für Thermästhesieschwellen, $PT_{lim}$ , $PT_{adj}$ , $PT_{ton}$ und DSM**

(nach Kleinböhl, 1996, Kleinböhl et al., 1999)

Eingangs werden die Funktionen von Thermode, Tastaste und Skalen („Temperaturskala“ und „Intensitätsskala“) erklärt.

### *B1: Instruktion für die Thermästhesieschwellen CT und WT (Prozedur „Thermästhesie 1“)*

„Sie erhalten jetzt über die Thermode vierzehn Temperaturreize. Bei den ersten sieben erwärmt sich die Thermode, bei den zweiten sieben kühlt sie sich ab. Ein Ton kündigt jeweils den Temperaturreiz an. Versuchen Sie, sich nach dem Tonsignal auf Temperaturwahrnehmungen am linken Daumenballen zu konzentrieren. Ihre Aufgabe besteht darin, sobald Sie eine Temperaturänderung bemerken, die weiße Taste zu drücken. Der Tastendruck löst ein zweites, höheres Tonsignal aus. Wichtig ist, dass Sie die Taste *sofort bei Beginn* der Wahrnehmung einer Temperaturveränderung drücken.“

### *B2: Instruktion für die phasische Schmerzschwelle nach Grenzverfahren $PT_{lim}$ (Prozedur „Schmerz 1“)*

„Sie erhalten jetzt über die Thermode acht Hitzereize. Ein Ton kündigt jeweils den Temperaturreiz an. Versuchen Sie bitte wieder, sich auf Temperaturwahrnehmungen am linken Daumenballen zu konzentrieren. Ihre Aufgabe besteht darin, die weiße Taste zu drücken, wenn es *gerade eben schmerzhaft* wird. Der Tastendruck löst ein zweites, höheres Tonsignal aus. Wir möchten *nicht* wissen, wie viel Schmerz Sie aushalten, sondern wann bei Ihnen die erste Schmerzwahrnehmung einsetzt. Wichtig ist, dass Sie die Taste *sofort bei Beginn* der Schmerzempfindung betätigen.“



---

*B3: Instruktion für die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle  $PT_{adj}$ , die tonische Schmerzschwelle  $PT_{ton}$  und die Duale Sensibilisierungsprozedur DSM*

„Es soll nun die Wärme- und Hitzewahrnehmung im Zeitverlauf untersucht werden. Sie wissen ja, dass man sich an Wärme mit der Zeit gewöhnt (z. B. warmes Badewasser, das nach einiger Zeit nicht mehr als warm empfunden wird), andererseits kann Hitze mit der Zeit auch unangenehm werden (z.B. ein heißer Kochtopf, der eine Zeitlang gehalten werden kann, dann aber abgestellt werden muss). Diese Vorgänge sollen jetzt untersucht werden.“

Zunächst wird die Ankerprozedur durchgeführt:

„Damit Sie Temperaturveränderungen besser einschätzen können, werde ich Ihnen ein Beispiel geben. Sie werden gleich eine Temperaturskala auf dem Bildschirm sehen. Dann wird die Temperatur an der Thermode zunächst um  $1.5^{\circ}\text{C}$  ansteigen und wieder auf den Ausgangswert zurückfahren, anschließend um  $1.5^{\circ}\text{C}$  abfallen und wieder auf den Ausgangswert zurückfahren. Währenddessen zeigt die Skala auf dem Bildschirm die Temperaturveränderungen immer an.“

Im Anschluss wird der Rest der Prozedur erklärt:

„Ihnen werden jetzt 12 Hitzereize über den Zeitraum von jeweils etwa einer halben Minute verabreicht. Bei den ersten drei Reizen können Sie die Temperatur selbst wählen. Der Ablauf jeder der 12 Durchgänge ist gleich: zunächst wird die Ausgangstemperatur eingestellt, dann folgt ein Merkindervall über fünf Sekunden, dann ein Vergleichsintervall über 25 Sekunden und schließlich eine Abschlussbewertung der Reize.

Ich beschreibe Ihnen nun einen Durchgang im Detail:

Ein Ton kündigt jeweils den Beginn des Versuchs an. Konzentrieren Sie sich auf den linken Daumenballen und betätigen Sie die rote Taste so lange, bis die erste Schmerzempfindung einsetzt. Dann drücken Sie bitte sofort die Antworttaste. Der Tastendruck löst ein zweites Tonsignal aus.

Nach dem zweiten Ton beginnt das so genannte *Merkindervall*. Sie werden durch eine Anweisung auf dem Bildschirm aufgefordert, sich die Empfindung am Daumenballengenau zu merken. Nach einiger Zeit verschwindet diese Anweisung wieder, und es passiert eine Weile nichts oder nur wenig.

Dann ertönt ein weiteres Tonsignal und Sie werden gebeten, anzugeben, ob und wie der Reiz sich im Vergleich zum Merkindervall geändert hat. Zu diesem Zweck erscheint auf dem Bildschirm

## Anhang B

---

die Temperaturskala. Falls Sie den Eindruck haben, dass die Temperatur gestiegen ist, können Sie das Ausmaß der Steigung mit der roten Taste angeben. Falls Sie den Eindruck haben, dass die Temperatur gesunken ist, können Sie das Ausmaß der Steigung mit der blauen Taste angeben. Sobald Sie mit Ihrer Einschätzung fertig sind, drücken Sie bitte die weiße Taste. Es ist auch möglich, dass Sie keine Temperaturveränderung verspüren. Sollte dies der Fall sein, drücken Sie einfach direkt die weiße Taste.

Anschließend sollen Sie die Thermode *gleich heiß wie im Merkintervall* einstellen. Zur Erhöhung der Temperatur betätigen Sie die rote Taste, zur Erniedrigung die blaue. Wenn Sie die Temperatur eingestellt haben, drücken Sie bitte die weiße Taste. Falls Sie keine Temperaturveränderung verspürt haben, drücken Sie natürlich auch hier wieder direkt die weiße Taste. Nach der Betätigung der weißen Taste kühlt die Temperatur wieder ab.

Zum Abschluss des Durchgangs werden Sie gebeten, auf einer Skala von Null bis Hundert anzugeben, wie *schmerzhaft* der Reiz insgesamt war. Dies geschieht wieder durch die Betätigung der roten und blauen Taste. Wenn Sie fertig sind, drücken Sie bitte die weiße Taste. Danach ist ein Durchgang beendet.

Es ist wichtig, dass Ihre Hand während der Untersuchung immer auf der Thermode liegen bleibt. Sollten Sie jedoch einmal Ihre Hand von der Thermode nehmen, so informieren Sie mich bitte darüber.“

Nach drei Selbsteinstellungen wird instruiert:

„Für die nun folgenden Reize bleibt der Ablauf des Durchgangs weitgehend erhalten. Statt der Selbsteinstellung zu Beginn erhalten Sie nun jedoch vorgegebene Reize.“

## **Anhang C: Standardinstruktionen für $PT_{adj}(CME)$ und CME**

Eingangs werden die Funktionen von Thermode, Skalen („Temperaturskala“ und „Intensitätsskala“) und Maus erklärt (vgl. 4.2).

### *C1: Instruktion für die selbst eingestellte phasische Schmerzschwelle $PT_{adj}(CME)$*

„Bei dieser Prozedur erhalten Sie über die Thermode vier Hitzereize, deren Stärke Sie selbst einstellen sollen. Konzentrieren Sie sich bitte auf Ihren linken Daumenballen und betätigen Sie so lange die rote Taste, bis es gerade eben weh tut. Eine Antworttaste gibt es hier nicht. Wenn die Temperatur gerade eben schmerzhaft ist, lassen Sie einfach die Taste los und sagen Sie ‚jetzt‘.

Danach sollen Sie eine halbe Minute lang nur beobachten, was passiert. Nach dieser halben Minute werde ich Sie bitten, die Veränderung der Temperatur der Thermode einzuschätzen. Zur Orientierung werden Sie dabei die Temperaturskala auf dem Bildschirm sehen.

Nach diesem Durchgang kühlt sich die Thermode wieder auf ihre Ausgangstemperatur ab. Die ganze Prozedur wird viermal wiederholt.“

### *C2: Instruktion für die Kontinuierliche Größenschätzung CME*

„Bei dieser Untersuchung geht es um die Wahrnehmung länger andauernder Reize im Zeitverlauf. Sie erhalten über die Thermode 16 Hitzereize, die jeweils etwa 30 s anhalten. Sie sollen dabei kontinuierlich die Intensität dieser Reize beurteilen.

Sie bekommen dazu statt der Tastatur die Maus, und auf dem Bildschirm erscheint die Intensitätsskala. Sobald der Reiz einsetzt, taucht neben der Skala ein grünes Quadrat auf. Stellen Sie bitte von diesem Zeitpunkt an während der ganzen Reizung ein, wie intensiv Sie den Reiz empfinden. Regulieren Sie dabei sofort nach, wenn sich etwas ändert!

Wenn die 30 Sekunden vorbei sind, verschwindet das Quadrat. Die Skala fährt dann auf 0 zurück und die Thermode kühlt sich wieder auf ihre Ausgangstemperatur ab. Es folgt eine Pause, in der Sie bitte nicht regeln.“

## Anhang D: Protokollbogen

### DATENERHEBUNG PSYCHOPHYSIK KFG - STUDIE 1/2002

Untersucher: _____	PROBANDENCODE: _____
Initialen Pb.: _____	RECORDNO. (xxx): _____
	MR-ONQ. (IMA): _____
Geburtsdatum: ____/____/19____	GRUPPE: KON / PAT ( _____ )
Größe: _____ cm	Geschlecht: M / W
Gewicht: _____ kg	Händigkeit: Links / Rechts
Medikation: _____	Reizort: Thexar Links / Rechts
	Tomograf: Flachbau / Haupthaus DKFZ
	MR-Erfahrung: N / J wie oft: _____

#### CHECKLISTE LABORTERMIN

Datum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_  
Uhrzeit: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_

- |  |                                 |              |                       |
|--|---------------------------------|--------------|-----------------------|
| 1. AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNIS           | <input type="checkbox"/>        |              |                       |
| 2. THERMÄSTHESIE PATH-TESTER               | <input type="checkbox"/>        | THxxx.pro    | WS ____ °C KS ____ °C |
| 3. PHASISCHE SCHMERZSCHWELLE (PATH-TESTER) | <input type="checkbox"/>        | PSxxx.pro    | PS ____ °C            |
| 4. DUALE SENSIBILISIERUNG P3 (PATH-TESTER) | <input type="checkbox"/>        | P3xxx.dat    |                       |
| 5. TONISCHE SCHMERZSCHWELLE (MEDOC TSA)    | <input type="checkbox"/>        | P4TSxxx1.dat | TS ____ °C            |
| 6. SENSIBILISIERUNG P4 (MEDOC TSA)         | COVAS: <input type="checkbox"/> | P4SSxxx1.dat |                       |
|  | GRS: <input type="checkbox"/>   | P4VSxxx1.dat |                       |

Software:  
SENSIT 8.1  
COVAS 2.14 & GRS 1.3  
PATH/TSA OSLAB

Intervalle:  
ON 45 s - OFF 27 s  
Trial: 72 s  
Triggerbox Labor: 7.20

Trial	TI	ΔE	Reize P4		
1			-1.0	°C	1
2			+0.7	°C	3
3			-0.7	°C	2
4			+1.3	°C	4

Schwelle (°C):

°C

#### Anmerkungen:

\* PATH-Tester Routinen mit angepaßter Baseline wg. Kalibrierung (TH: 29°C = 32°C / PS 37°C = 40°C / PS 37.4°C = 40°C)

## DATENERHEBUNG PSYCHOPHYSIK KFG - STUDIE 1/2002

## CHECKLISTE MR-TERMIN

PROBANDENCODE: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

Uhrzeit: \_\_\_\_:\_\_\_\_:\_\_\_\_

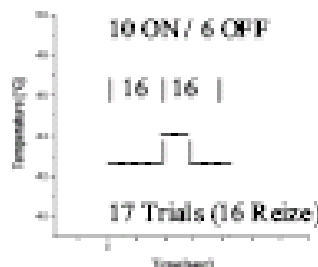
1. AUFKLÄRUNG, BESTÄTIGUNG EINVERSTÄNDNIS ☐2. TONISCHE SCHMERZSCHWELLE (MEDOC TSA) ☐ P4TScoc2.dat TS \_\_\_\_ °C3. SENSIBILISIERUNG P4 (MEDOC TSA) COVAS: ☐ P4SScoc2.dat  
GRS: ☐ P4VScoc2.dat4. VAS VOR DER MR ☐Software:  
COVAS 2.1A & GRS 1.5  
TSA O-SILABIntervalle:  
ON 45 s - OFF 27 s  
Trial: 72 s  
Triggerbox MR:  
Schritte x Bilder/Trial

Trial	T1	ΔE	Reize P4		
1			- 1.0	°C	1
2			Schwelle (°C):	+ 0.7	°C 3
3				- 0.7	°C 2
4				+ 1.3	°C 4

PROZEDUR: P4

fMRT-SEQUENZ: EPI

fMRT-SCHNITTE: tra / cor / sag

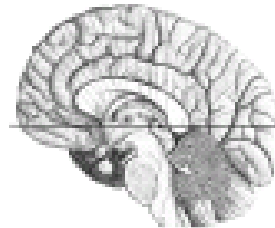


Schritte/Bild: \_\_\_\_ (24)

Bilder/Trial: \_\_\_\_ (16)

Triggerbox: \_\_\_\_ (384)

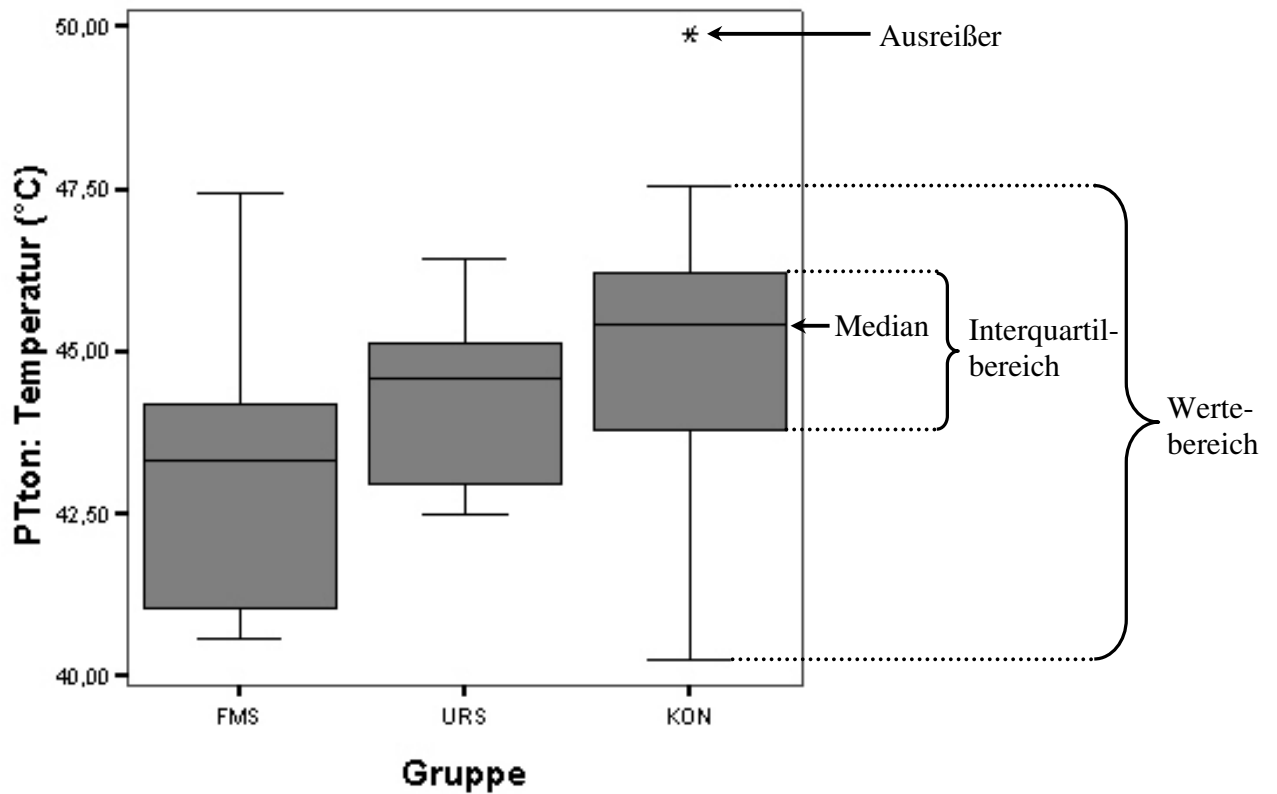
Bildzahl: \_\_\_\_ (272)

TR [s]: \_\_\_\_ (4.421 = 4.5) MATRIX: 128<sup>2</sup> TH [mm]: 4

1	:		4	:	
2	:		5	:	
3	:		6	:	

Anmerkungen:

## Anhang E: Exemplarisches Boxdiagramm



Exemplarisches Boxdiagramm, nach dessen Schema sämtliche Boxdiagramme in der vorliegenden Arbeit gestaltet sind. Der Wertebereich (keine eigene Bezeichnung in SPSS) umfasst die Spannweite aller Werte bis auf die Ausreißer. Ein Wert wird als Ausreißer definiert, wenn er mehr als das Eineinhalbfache der Spannweite des Interquartilbereiches über oder unter diesem liegt (vgl. *SPSS 12.0 für Windows*).

## Anhang F: Zusammenhänge der Schmerz- und der Thermästhesieschwellen untereinander

### F1: Schmerzschwellen

#### F1.1: Korrelationen der Schmerzschwellen untereinander: Gesamtgruppe

			PTlim	PTadj	PTton	PTadj(CME)
Spearman-Rho	PTlim	Korrelationskoeffizient	1,000	,703(**)	,724(**)	,638(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,000	,000
		N	60	60	60	60
	PTadj	Korrelationskoeffizient	,703(**)	1,000	,982(**)	,718(**)
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,000	,000
		N	60	60	60	60
	PTton	Korrelationskoeffizient	,724(**)	,982(**)	1,000	,715(**)
		Sig. (2-seitig)	,000	,000	.	,000
		N	60	60	60	60
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,638(**)	,718(**)	,715(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	.
		N	60	60	60	60

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01- Niveau signifikant (zweiseitig).

#### F1.2: Korrelationen der Schmerzschwellen untereinander: Gruppe FMS

			PTlim	PTadj	PTton	PTadj(CME)
Spearman-Rho	PTlim	Korrelationskoeffizient	1,000	,387	,429	,657(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,092	,059	,002
		N	20	20	20	20
	PTadj	Korrelationskoeffizient	,387	1,000	,985(**)	,835(**)
		Sig. (2-seitig)	,092	.	,000	,000
		N	20	20	20	20
	PTton	Korrelationskoeffizient	,429	,985(**)	1,000	,840(**)
		Sig. (2-seitig)	,059	,000	.	,000
		N	20	20	20	20
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,657(**)	,835(**)	,840(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,002	,000	,000	.
		N	20	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**F1.3: Korrelationen der Schmerzschwellen untereinander: Gruppe URS**

			PTlim	PTadj	PTton	PTadj(CME)
Spearman-Rho	PTlim	Korrelationskoeffizient	1,000	,611(**)	,634(**)	,344
		Sig. (2-seitig)	.	,004	,003	,138
		N	20	20	20	20
	PTadj	Korrelationskoeffizient	,611(**)	1,000	,963(**)	,414
		Sig. (2-seitig)	,004	.	,000	,069
		N	20	20	20	20
	PTton	Korrelationskoeffizient	,634(**)	,963(**)	1,000	,523(*)
		Sig. (2-seitig)	,003	,000	.	,018
		N	20	20	20	20
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,344	,414	,523(*)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,138	,069	,018	.
		N	20	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

\* Die Korrelation ist auf dem 0.05-Niveau signifikant (zweiseitig).

**F1.4: Korrelationen der Schmerzschwellen untereinander: Gruppe KG**

			PTlim	PTadj	PTton	PTadj(CME)
Spearman-Rho	PTlim	Korrelationskoeffizient	1,000	,711(**)	,760(**)	,394
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,000	,086
		N	20	20	20	20
	PTadj	Korrelationskoeffizient	,711(**)	1,000	,949(**)	,277
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,000	,236
		N	20	20	20	20
	PTton	Korrelationskoeffizient	,760(**)	,949(**)	1,000	,378
		Sig. (2-seitig)	,000	,000	.	,100
		N	20	20	20	20
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,394	,277	,378	1,000
		Sig. (2-seitig)	,086	,236	,100	.
		N	20	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).



*F2: Thermästhesieschwellen***F2.1: Korrelationen der Thermästhesieschwellen untereinander: Gesamtgruppe**

			CT	WT
Spearman-Rho	CT	Korrelationskoeffizient	1,000	-,620(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	60	60
	WT	Korrelationskoeffizient	-,620(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	60	60

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01 Niveau signifikant (zweiseitig).

**F2.2: Korrelationen der Thermästhesieschwellen untereinander: Gruppe FMS**

			CT	WT
Spearman-Rho	CT	Korrelationskoeffizient	1,000	-,675(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,001
		N	20	20
	WT	Korrelationskoeffizient	-,675(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,001	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**F2.3: Korrelationen der Thermästhesieschwellen untereinander: Gruppe URS**

			CT	WT
Spearman-Rho	CT	Korrelationskoeffizient	1,000	-,809(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	WT	Korrelationskoeffizient	-,809(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**F2.4: Korrelationen der Thermästhesieschwellen untereinander: Gruppe KG**

			CT	WT
Spearman-Rho	CT	Korrelationskoeffizient	1,000	-,438
		Sig. (2-seitig)	.	,053
		N	20	20
	WT	Korrelationskoeffizient	-,438	1,000
		Sig. (2-seitig)	,053	.
		N	20	20

## Anhang G: Deskriptive statistische Parameter der Sensibilisierungsmaße

*G1: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur ( $\Delta T$ ,  $\Delta S$ , AME)*

### G1.1: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur: Gesamtgruppe

		$\Delta T$	$\Delta S$	AME
N	Gültig	539	530	530
	Fehlend	1	10	10
Mittelwert		-,0458	,1805	48,21
Median		,0200	,0000	40,00
Standardabweichung		,48702	,45392	26,156
Minimum		-2,92	-1,00	0
Maximum		2,13	1,38	110

### G1.2: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur: Gruppe FMS

		$\Delta T$	$\Delta S$	AME
N	Gültig	179	170	170
	Fehlend	1	10	10
Mittelwert		-,0959	,2288	48,59
Median		,0100	,0000	40,00
Standardabweichung		,55317	,45225	25,075
Minimum		-2,92	-,75	0
Maximum		1,46	1,38	100

### G1.3: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur: Gruppe URS

		$\Delta T$	$\Delta S$	AME
N	Gültig	180	180	180
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		-,0277	,1652	50,44
Median		,0200	,0000	45,00
Standardabweichung		,39314	,43510	26,894
Minimum		-2,30	-,88	0
Maximum		1,18	1,38	110

**G1.4: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur: Gruppe KG**

		$\Delta T$	$\Delta S$	AME
N	Gültig	180	180	180
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		-,0139	,1501	45,61
Median		,0200	,0000	40,00
Standardabweichung		,50019	,47236	26,323
Minimum		-1,84	-1,00	0
Maximum		2,13	1,38	110

*G2: Parameter der Kontinuierlichen Größenschätzung ( $\Delta CME$ , CME)***G2.1: Parameter der Kontinuierlichen Größenschätzung: Gesamtgruppe**

		$\Delta CME$	CME
N	Gültig	923	923
	Fehlend	1	1
Mittelwert		4,1413	49,2611
Median		1,0000	42,6000
Standardabweichung		12,8205	30,1498
		0	8
Minimum		-55,87	,00
Maximum		97,67	112,00

**G2.2: Parameter der Kontinuierlichen Größenschätzung: Gruppe FMS**

		$\Delta CME$	CME
N	Gültig	317	317
	Fehlend	1	1
Mittelwert		4,6737	53,0942
Median		2,0000	47,5100
Standardabweichung		11,2796	30,4350
		5	7
Minimum		-49,44	,00
Maximum		53,00	112,00

**G2.3: Parameter der Kontinuierlichen Größenschätzung: Gruppe URS**

		$\Delta$ CME	CME
N	Gültig	303	303
	Fehlend	0	0
Mittelwert		4,0610	50,2389
Median		,7600	42,9100
Standardabweichung		9,83569	28,44934
Minimum		-39,07	,00
Maximum		46,09	112,00

**G2.4: Parameter der Kontinuierlichen Größenschätzung: Gruppe KG**

		$\Delta$ CME	CME
N	Gültig	303	303
	Fehlend	0	0
Mittelwert		3,6646	44,2733
Median		,2200	37,0000
Standardabweichung		16,47429	30,90734
Minimum		-55,87	,00
Maximum		97,67	112,00

## Anhang H: Zusammenhänge zwischen Sensibilisierungsparametern und absoluter Reiztemperatur

*H1: Zusammenhänge zwischen absoluter Reiztemperatur und Parametern der Dualen Sensibilisierungsprozedur ( $\Delta T$ ,  $\Delta S$ )*

### H1.1: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur: Gesamtgruppe

#### Reizstufe 1 (Gesamt)

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,046	,106
		Sig. (2-seitig)	.	,724	,424
		N	60	60	59
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,046	1,000	-,711(**)
		Sig. (2-seitig)	,724	.	,000
		N	60	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,106	-	1,000
		Sig. (2-seitig)	,424	,000	.
		N	59	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 2 (Gesamt)

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,055	,031
		Sig. (2-seitig)	.	,674	,815
		N	60	60	59
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,055	1,000	-,774(**)
		Sig. (2-seitig)	,674	.	,000
		N	60	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,031	-,774(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,815	,000	.
		N	59	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 3 (Gesamt)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,133	,170
		Sig. (2-seitig)	.	,315	,203
		N	59	59	58
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,133	1,000	-,743(**)
		Sig. (2-seitig)	,315	.	,000
		N	59	59	58
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,170	-,743(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,203	,000	.
		N	58	58	58

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 4 (Gesamt)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,024	,063
		Sig. (2-seitig)	.	,857	,637
		N	60	60	59
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,024	1,000	-,834(**)
		Sig. (2-seitig)	,857	.	,000
		N	60	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,063	-,834(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,637	,000	.
		N	59	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 5 (Gesamt)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,176	,248
		Sig. (2-seitig)	.	,180	,058
		N	60	60	59
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,176	1,000	-,872(**)
		Sig. (2-seitig)	,180	.	,000
		N	60	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,248	-,872(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,058	,000	.
		N	59	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 6 (Gesamt)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,126	,145
		Sig. (2-seitig)	.	,336	,272
		N	60	60	59
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,126	1,000	-,774(**)
		Sig. (2-seitig)	,336	.	,000
		N	60	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,145	-,774(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,272	,000	.
		N	59	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 7 (Gesamt)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,131	-,218
		Sig. (2-seitig)	.	,317	,097
		N	60	60	59
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,131	1,000	-,768(**)
		Sig. (2-seitig)	,317	.	,000
		N	60	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,218	-,768(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,097	,000	.
		N	59	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 8 (Gesamt)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,045	-,037
		Sig. (2-seitig)	.	,733	,782
		N	60	60	59
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,045	1,000	-,798(**)
		Sig. (2-seitig)	,733	.	,000
		N	60	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,037	-,798(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,782	,000	.
		N	59	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

### Reizstufe 9 (Gesamt)

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,210	-,216
		Sig. (2-seitig)	.	,108	,101
		N	60	60	59
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,210	1,000	-,792(**)
		Sig. (2-seitig)	,108	.	,000
		N	60	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,216	-,792(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,101	,000	.
		N	59	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

## H1.2: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur: Gruppe FMS

### Reizstufe 1 (FMS)

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,229	,251
		Sig. (2-seitig)	.	,332	,300
		N	20	20	19
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,229	1,000	-,484(*)
		Sig. (2-seitig)	,332	.	,036
		N	20	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,251	-,484(*)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,300	,036	.
		N	19	19	19

\* Die Korrelation ist auf dem 0.05-Niveau signifikant (zweiseitig).

### Reizstufe 2 (FMS)

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,197	-,027
		Sig. (2-seitig)	.	,404	,912
		N	20	20	19
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,197	1,000	-,635(**)
		Sig. (2-seitig)	,404	.	,003
		N	20	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,027	-,635(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,912	,003	.
		N	19	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).



**Reizstufe 3 (FMS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,288	,457
		Sig. (2-seitig)	.	,232	,057
		N	19	19	18
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,288	1,000	-,789(**)
		Sig. (2-seitig)	,232	.	,000
		N	19	19	18
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,457	-,789(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,057	,000	.
		N	18	18	18

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 4 (FMS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,023	,198
		Sig. (2-seitig)	.	,922	,415
		N	20	20	19
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,023	1,000	-,830(**)
		Sig. (2-seitig)	,922	.	,000
		N	20	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,198	-,830(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,415	,000	.
		N	19	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 5 (FMS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,305	,265
		Sig. (2-seitig)	.	,191	,273
		N	20	20	19
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,305	1,000	-,822(**)
		Sig. (2-seitig)	,191	.	,000
		N	20	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,265	-,822(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,273	,000	.
		N	19	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 6 (FMS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,028	-,040
		Sig. (2-seitig)	.	,908	,870
		N	20	20	19
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,028	1,000	-,839(**)
		Sig. (2-seitig)	,908	.	,000
		N	20	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,040	-,839(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,870	,000	.
		N	19	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 7 (FMS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,180	-,425
		Sig. (2-seitig)	.	,448	,070
		N	20	20	19
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,180	1,000	-,500(*)
		Sig. (2-seitig)	,448	.	,029
		N	20	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,425	-,500(*)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,070	,029	.
		N	19	19	19

\* Die Korrelation ist auf dem 0.05-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 8 (FMS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,138	,030
		Sig. (2-seitig)	.	,563	,903
		N	20	20	19
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,138	1,000	-,702(**)
		Sig. (2-seitig)	,563	.	,001
		N	20	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,030	-,702(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,903	,001	.
		N	19	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 9 (FMS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,201	,013
		Sig. (2-seitig)	.	,396	,956
		N	20	20	19
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,201	1,000	-,655(**)
		Sig. (2-seitig)	,396	.	,002
		N	20	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,013	-,655(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,956	,002	.
		N	19	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**H1.3: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur: Gruppe URS****Reizstufe 1 (URS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,100	-,074
		Sig. (2-seitig)	.	,674	,757
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,100	1,000	-,627(**)
		Sig. (2-seitig)	,674	.	,003
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,074	,627(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,757	,003	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 2 (URS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,066	-,054
		Sig. (2-seitig)	.	,783	,820
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,066	1,000	-,922(**)
		Sig. (2-seitig)	,783	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,054	-,922(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,820	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 3 (URS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,149	-,103
		Sig. (2-seitig)	.	,531	,664
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,149	1,000	-,668(**)
		Sig. (2-seitig)	,531	.	,001
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,103	-,668(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,664	,001	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 4 (URS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,030	-,084
		Sig. (2-seitig)	.	,900	,726
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,030	1,000	-,811(**)
		Sig. (2-seitig)	,900	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,084	-,811(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,726	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 5 (URS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,011	,276
		Sig. (2-seitig)	.	,965	,239
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,011	1,000	-,869(**)
		Sig. (2-seitig)	,965	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,276	-,869(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,239	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 6 (URS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,341	,354
		Sig. (2-seitig)	.	,142	,126
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,341	1,000	-,515(*)
		Sig. (2-seitig)	,142	.	,020
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,354	-,515(*)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,126	,020	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 7 (URS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,021	-,119
		Sig. (2-seitig)	.	,930	,618
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,021	1,000	-,795(**)
		Sig. (2-seitig)	,930	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,119	-,795(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,618	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 8 (URS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,209	,108
		Sig. (2-seitig)	.	,376	,649
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,209	1,000	-,780(**)
		Sig. (2-seitig)	,376	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,108	-,780(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,649	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 9 (URS)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,066	-,061
		Sig. (2-seitig)	.	,782	,799
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,066	1,000	-,809(**)
		Sig. (2-seitig)	,782	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,061	-,809(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,799	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**H1.3: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur: Gruppe KG**

**Reizstufe 1 (KG)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,198	,120
		Sig. (2-seitig)	.	,404	,614
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,198	1,000	-,943(**)
		Sig. (2-seitig)	,404	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,120	-,943(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,614	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 2 (KG)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,084	,130
		Sig. (2-seitig)	.	,724	,584
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,084	1,000	-,767(**)
		Sig. (2-seitig)	,724	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,130	-,767(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,584	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 3 (KG)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,137	-,010
		Sig. (2-seitig)	.	,565	,967
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,137	1,000	-,726(**)
		Sig. (2-seitig)	,565	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,010	-,726(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,967	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 4 (KG)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,312	-,152
		Sig. (2-seitig)	.	,181	,522
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,312	1,000	-,813(**)
		Sig. (2-seitig)	,181	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,152	-,813(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,522	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 5 (KG)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,384	,375
		Sig. (2-seitig)	.	,095	,103
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,384	1,000	-,929(**)
		Sig. (2-seitig)	,095	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,375	-,929(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,103	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 6 (KG)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,181	,255
		Sig. (2-seitig)	.	,446	,279
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,181	1,000	-,883(**)
		Sig. (2-seitig)	,446	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,255	-,883(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,279	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 7 (KG)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,110	,000
		Sig. (2-seitig)	.	,645	,999
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,110	1,000	-,871(**)
		Sig. (2-seitig)	,645	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,000	-,871(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,999	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 8 (KG)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,090	,164
		Sig. (2-seitig)	.	,706	,489
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,090	1,000	-,858(**)
		Sig. (2-seitig)	,706	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,164	-,858(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,489	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).



**Reizstufe 9 (KG)**

			Temperatur	$\Delta T$	$\Delta S$
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	,186	-,240
		Sig. (2-seitig)	.	,432	,308
		N	20	20	20
	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	,186	1,000	-,928(**)
		Sig. (2-seitig)	,432	.	,000
		N	20	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,240	-,928(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,308	,000	.
		N	20	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

*H2: Zusammenhänge zwischen selbst eingestellter phasischer Schmerzschwelle  $PT_{adj}$  und der Steigung beider Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur ( $\Delta T$ ,  $\Delta S$ )*

**H2.1: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur/ $PT_{adj}$ : Gesamtgruppe**

			$PT_{adj}$	Steigung $\Delta T$	Steigung $\Delta S$
Spearman-Rho	$PT_{adj}$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,724(**)	,035
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,800
		N	54	53	54
	Steigung $\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,724(**)	1,000	-,158
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,258
		N	53	53	53
	Steigung $\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,035	-,158	1,000
		Sig. (2-seitig)	,800	,258	.
		N	54	53	54

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**H2.2: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur/PT<sub>adj</sub>: Gruppe FMS**

			PTadj	Steigung $\Delta T$	Steigung $\Delta S$
Spearman-Rho	PTadj	Korrelationskoeffizient	1,000	-,610(**)	-,253
		Sig. (2-seitig)	.	,009	,311
		N	18	17	18
	Steigung $\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,610(**)	1,000	-,031
		Sig. (2-seitig)	,009	.	,907
		N	17	17	17
	Steigung $\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,253	-,031	1,000
		Sig. (2-seitig)	,311	,907	.
		N	18	17	18

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**H2.3: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur/PT<sub>adj</sub>: Gruppe URS**

			PTadj	Steigung $\Delta T$	Steigung $\Delta S$
Spearman-Rho	PTadj	Korrelationskoeffizient	1,000	-,827(**)	,067
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,791
		N	18	18	18
	Steigung $\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,827(**)	1,000	-,063
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,804
		N	18	18	18
	Steigung $\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,067	-,063	1,000
		Sig. (2-seitig)	,791	,804	.
		N	18	18	18

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**H2.3: Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur/PT<sub>adj</sub>: Gruppe KG**

			PTadj	Steigung $\Delta T$	Steigung $\Delta S$
Spearman-Rho	PTadj	Korrelationskoeffizient	1,000	-,752(**)	,093
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,714
		N	18	18	18
	Steigung $\Delta T$	Korrelationskoeffizient	-,752(**)	1,000	,045
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,858
		N	18	18	18
	Steigung $\Delta S$	Korrelationskoeffizient	,093	,045	1,000
		Sig. (2-seitig)	,714	,858	.
		N	18	18	18

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

*H3: Zusammenhänge zwischen absoluter Reiztemperatur und dem Parameter der Kontinuierlichen Größenschätzung ( $\Delta CME$ )*

### H3.1: Parameter der Kontinuierlichen Größenschätzung: Gesamtgruppe

#### Reizstufe 1, CME (Gesamtgruppe)

			$\Delta CME$	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta CME$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,049
		Sig. (2-seitig)	.	,718
		N	57	57
Temperatur		Korrelationskoeffizient	-,049	1,000
		Sig. (2-seitig)	,718	.
		N	57	57

#### Reizstufe 2, CME (Gesamtgruppe)

			$\Delta CME$	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta CME$	Korrelationskoeffizient	1,000	,036
		Sig. (2-seitig)	.	,790
		N	57	57
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,036	1,000
		Sig. (2-seitig)	,790	.
		N	57	57

#### Reizstufe 3, CME (Gesamtgruppe)

			$\Delta CME$	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta CME$	Korrelationskoeffizient	1,000	,271(*)
		Sig. (2-seitig)	.	,042
		N	57	57
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,271(*)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,042	.
		N	57	57

\* Die Korrelation ist auf dem 0.05-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 4, CME (Gesamtgruppe)

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,389(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,003
		N	57	57
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,389(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,003	.
		N	57	57

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

### H3.2: Parameter der Kontinuierlichen Größenschätzung: Gruppe FMS

#### Reizstufe 1, CME (FMS)

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,081
		Sig. (2-seitig)	.	,736
		N	20	20
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,081	1,000
		Sig. (2-seitig)	,736	.
		N	20	20

#### Reizstufe 2, CME (FMS)

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,227
		Sig. (2-seitig)	.	,335
		N	20	20
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,227	1,000
		Sig. (2-seitig)	,335	.
		N	20	20

#### Reizstufe 3, CME (FMS)

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,649(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,002
		N	20	20
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,649(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,002	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 4, CME (FMS)**

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,564(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,010
		N	20	20
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,564(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,010	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**H3.3: Parameter der Kontinuierlichen Größenschätzung: Gruppe URS****Reizstufe 1, CME (URS)**

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,030
		Sig. (2-seitig)	.	,903
		N	19	19
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,030	1,000
		Sig. (2-seitig)	,903	.
		N	19	19

**Reizstufe 2, CME (URS)**

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,246
		Sig. (2-seitig)	.	,309
		N	19	19
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,246	1,000
		Sig. (2-seitig)	,309	.
		N	19	19

**Reizstufe 3, CME (URS)**

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,220
		Sig. (2-seitig)	.	,366
		N	19	19
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,220	1,000
		Sig. (2-seitig)	,366	.
		N	19	19

**Reizstufe 4, CME (URS)**

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,338
		Sig. (2-seitig)	.	,157
		N	19	19
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,338	1,000
		Sig. (2-seitig)	,157	.
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**H3.3: Parameter der Kontinuierlichen Größenschätzung: Gruppe KG**

**Reizstufe 1, CME (KG)**

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	-,012
		Sig. (2-seitig)	.	,961
		N	18	18
Temperatur		Korrelationskoeffizient	-,012	1,000
		Sig. (2-seitig)	,961	.
		N	18	18

**Reizstufe 2, CME (KG)**

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	-,123
		Sig. (2-seitig)	.	,626
		N	18	18
Temperatur		Korrelationskoeffizient	-,123	1,000
		Sig. (2-seitig)	,626	.
		N	18	18

**Reizstufe 3, CME (KG)**

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,017
		Sig. (2-seitig)	.	,948
		N	18	18
Temperatur		Korrelationskoeffizient	,017	1,000
		Sig. (2-seitig)	,948	.
		N	18	18

**Reizstufe 4, CME (KG)**

			$\Delta$ CME	Temperatur
Spearman-Rho	$\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,201
		Sig. (2-seitig)	.	,424
		N	18	18
	Temperatur	Korrelationskoeffizient	,201	1,000
		Sig. (2-seitig)	,424	.
		N	18	18

*H4: Zusammenhänge zwischen selbst eingestellter phasischer Schmerzschwelle  $PT_{adj}(CME)$  und der Steigung des Sensibilisierungsparameters der Kontinuierlichen Größenschätzung ( $\Delta$ CME)*

**H4.1:  $\Delta$ CME/ $PT_{adj}(CME)$ : Gesamtgruppe**

			Steigung $\Delta$ CME	$PT_{adj}(CME)$
Spearman-Rho	Steigung $\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,445(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,001
		N	57	57
	$PT_{adj}(CME)$	Korrelationskoeffizient	,445(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,001	.
		N	57	60

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**H4.2:  $\Delta$ CME/ $PT_{adj}(CME)$ : Gruppe FMS**

			Steigung $\Delta$ CME	$PT_{adj}(CME)$
Spearman-Rho	Steigung $\Delta$ CME	Korrelationskoeffizient	1,000	,633(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,003
		N	20	20
	$PT_{adj}(CME)$	Korrelationskoeffizient	,633(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,003	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**H4.3:  $\Delta CME/PT_{adj}(CME)$ : Gruppe URS**

			Steigung $\Delta CME$	PTadj(CME)
Spearman-Rho	Steigung $\Delta CME$	Korrelationskoeffizient	1,000	,237
		Sig. (2-seitig)	.	,329
		N	19	19
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,237	1,000
		Sig. (2-seitig)	,329	.
		N	19	20

**H4.4:  $\Delta CME/PT_{adj}(CME)$ : Gruppe KG**

			Steigung $\Delta CME$	PTadj(CME)
Spearman-Rho	Steigung $\Delta CME$	Korrelationskoeffizient	1,000	,161
		Sig. (2-seitig)	.	,522
		N	18	18
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,161	1,000
		Sig. (2-seitig)	,522	.
		N	18	20



## Anhang I: Zusammenhänge zwischen $\Delta T$ und $\Delta S$ (z-standardisiert) pro Reizstufe

### II: Korrelationen von $\Delta T$ mit $\Delta S$ : Gesamtgruppe

#### Reizstufe 1 (Gesamtgruppe)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,684(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	60	59
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,684(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 2 (Gesamtgruppe)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,685(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	60	59
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,685(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 3 (Gesamtgruppe)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,680(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	59	58
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,680(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	58	58

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 4 (Gesamtgruppe)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,800(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,800(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 5 (Gesamtgruppe)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,664(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,664(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 6 (Gesamtgruppe)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,720(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,720(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 7 (Gesamtgruppe)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,646(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,646(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 8 (Gesamtgruppe)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,786(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,786(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 9 (Gesamtgruppe)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,783(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	60	59
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,783(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	59	59

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

## Anhang I

### I2: Korrelationen von $\Delta T$ mit $\Delta S$ : Gruppe FMS

#### Reizstufe 1 (FMS)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,686(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,001
		N	20	19
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,686(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,001	.
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 2 (FMS)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,649(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,003
		N	20	19
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,649(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,003	.
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 3 (FMS)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,794(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	19	18
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,794(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	18	18

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 4 (FMS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,879(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,879(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 5 (FMS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,289
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,229
		N	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,289	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,229	.
		N	19	19

**Reizstufe 6 (FMS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,840(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,840(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 7 (FMS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,646(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,003
		N	20	19
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,646(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,003	.
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 8 (FMS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,791(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	19
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,791(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 9 (FMS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,691(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,001
		N	20	19
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,691(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,001	.
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

*I3: Korrelationen von  $\Delta T$  mit  $\Delta S$ : Gruppe URS*

**Reizstufe 1 (URS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,665(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,001
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,665(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,001	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 2 (URS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,400
		Sig. (2-seitig)	.	,081
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,400	1,000
		Sig. (2-seitig)	,081	.
		N	20	20

**Reizstufe 3 (URS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,623(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,003
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,623(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,003	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 4 (URS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,669(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,001
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,669(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,001	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 5 (URS)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,800(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,800(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

### Reizstufe 6 (URS)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,642(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,002
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,642(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,002	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

### Reizstufe 7 (URS)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,612(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,004
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,612(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,004	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

### Reizstufe 8 (URS)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,759(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,759(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

### Reizstufe 9 (URS)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,833(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,833(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).



I4: Korrelationen von  $\Delta T$  mit  $\Delta S$ : Gruppe KG**Reizstufe 1 (KG)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,657(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,002
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,657(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,002	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 2 (KG)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,898(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,898(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 3 (KG)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,492(*)
		Sig. (2-seitig)	.	,028
		N	20	20
	$\Delta S$ (z-standard.)	Korrelationskoeffizient	-,492(*)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,028	.
		N	20	20

\* Die Korrelation ist auf dem 0.05-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 4 (KG)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,818(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,818(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 5 (KG)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,768(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,768(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 6 (KG)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,744(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,744(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

#### Reizstufe 7 (KG)

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,722(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,722(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 8 (KG)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,805(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,805(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

**Reizstufe 9 (KG)**

			$\Delta T$ (z-standard.)	$\Delta S$ (z-standard)
Spearman-Rho	$\Delta T$	Korrelationskoeffizient	1,000	-,759(**)
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	$\Delta S$	Korrelationskoeffizient	-,759(**)	1,000
	(z-standard.)	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig).

## Anhang J: Zusammenhänge zwischen Schmerzchronifizierung und Schmerzsensibilität/-sensibilisierung

*J1: Korrelationen der Chronifizierungsmaße mit der Schmerzsensibilität*

### J1.1 Gesamtgruppe (Schmerzpatienten)

			Chronifizierungs- dauer (mon)	CPG-Grad
Spearman-Rho	Chronifizierungs- dauer (mon)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,253
		Sig. (2-seitig)	.	,119
		N	40	39
	CPG-Grad	Korrelationskoeffizient	-,253	1,000
		Sig. (2-seitig)	,119	.
		N	39	39
	PTadj	Korrelationskoeffizient	,273	-,243
		Sig. (2-seitig)	,088	,137
		N	40	39
	PTton	Korrelationskoeffizient	,272	-,213
		Sig. (2-seitig)	,090	,193
		N	40	39
	PTlim	Korrelationskoeffizient	,181	-,208
		Sig. (2-seitig)	,263	,205
		N	40	39
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,254	-,290
		Sig. (2-seitig)	,114	,073
		N	40	39

mon = Monate; CPG-Grad = Chronifizierungsgrad nach von Korff (1992).

**J1.2 Gruppe FMS**

			Chronifizierungs- dauer (mon)	CPG-Grad
Spearman-Rho	Chronifizierungs- dauer (mon)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,046
		Sig. (2-seitig)	.	,853
		N	20	19
	CPG-Grad	Korrelationskoeffizient	-,046	1,000
		Sig. (2-seitig)	,853	.
		N	19	19
	PTadj	Korrelationskoeffizient	,281	-,175
		Sig. (2-seitig)	,230	,475
		N	20	19
	PTton	Korrelationskoeffizient	,544(*)	-,023
		Sig. (2-seitig)	,013	,926
		N	20	19
	PTlim	Korrelationskoeffizient	,534(*)	,031
		Sig. (2-seitig)	,015	,900
		N	20	19
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,437	-,255
		Sig. (2-seitig)	,054	,292
		N	20	19

\* Die Korrelation ist auf dem 0.05-Niveau signifikant (zweiseitig). mon = Monate; CPG-Grad = Chronifizierungsgrad nach von Korff (1992).

**J1.3 Gruppe URS**

			Chronifizierungs- dauer (mon)	CPG-Grad
Spearman-Rho	Chronifizierungs- dauer (mon)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,462(*)
		Sig. (2-seitig)	.	,041
		N	20	20
	CPG-Grad	Korrelationskoeffizient	-,462(*)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,041	.
		N	20	20
	PTadj	Korrelationskoeffizient	-,056	-,281
		Sig. (2-seitig)	,816	,230
		N	20	20
	PTton	Korrelationskoeffizient	-,114	-,367
		Sig. (2-seitig)	,633	,111
		N	20	20
	PTlim	Korrelationskoeffizient	-,141	-,370
		Sig. (2-seitig)	,554	,108
		N	20	20
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	-,021	-,298
		Sig. (2-seitig)	,930	,203
		N	20	20

\* Die Korrelation ist auf dem 0.05-Niveau signifikant (zweiseitig). mon = Monate; CPG-Grad = Chronifizierungsgrad nach von Korff (1992)

*J2: Korrelationen der Chronifizierungsmaße mit der Schmerzsensibilisierung*

**J2.1: Gesamtgruppe (Schmerzpatienten)**

			Chronifizierungs- dauer (mon)	CPG-Grad
Spearman-Rho	Chronifizierungs- dauer (mon)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,253
		Sig. (2-seitig)	.	,119
		N	40	39
	CPG-Grad	Korrelationskoeffizient	-,253	1,000
		Sig. (2-seitig)	,119	.
		N	39	39
	$\Delta T$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	,064	-,152
		Sig. (2-seitig)	,694	,356
		N	40	39
	$\Delta T$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	,234	-,002
		Sig. (2-seitig)	,146	,989
		N	40	39
	$\Delta S$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	-,139	,186
		Sig. (2-seitig)	,400	,264
		N	39	38
	$\Delta S$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	-,372(*)	,158
		Sig. (2-seitig)	,020	,344
		N	39	38
	$\Delta CME$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	-,167	,089
		Sig. (2-seitig)	,309	,595
		N	39	38
	$\Delta CME$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	-,198	,062
		Sig. (2-seitig)	,228	,713
		N	39	38

\* Die Korrelation ist auf dem 0.05-Niveau signifikant (zweiseitig). mon = Monate; CPG-Grad = Chronifizierungsgrad nach von Korff (1992)

**J2.2: Gruppe FMS**

			Chronifizierungs- dauer (mon)	CPG-Grad
Spearman-Rho	Chronifizierungs- dauer (mon)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,046
		Sig. (2-seitig)	.	,853
		N	20	19
CPG-Grad		Korrelationskoeffizient	-,046	1,000
		Sig. (2-seitig)	,853	.
		N	19	19
$\Delta T$ [Lage]		Korrelationskoeffizient	,066	-,125
		Sig. (2-seitig)	,782	,611
		N	20	19
$\Delta T$ [Steigung]		Korrelationskoeffizient	,097	,254
		Sig. (2-seitig)	,684	,293
		N	20	19
$\Delta S$ [Lage]		Korrelationskoeffizient	-,215	,165
		Sig. (2-seitig)	,377	,513
		N	19	18
$\Delta S$ [Steigung]		Korrelationskoeffizient	-,271	,069
		Sig. (2-seitig)	,261	,787
		N	19	18
$\Delta CME$ [Lage]		Korrelationskoeffizient	,163	-,147
		Sig. (2-seitig)	,492	,549
		N	20	19
$\Delta CME$ [Steigung]		Korrelationskoeffizient	,129	-,145
		Sig. (2-seitig)	,587	,554
		N	20	19

mon = Monate; CPG-Grad = Chronifizierungsgrad nach von Korff (1992)

**J2.3: Gruppe URS**

			Chronifizierungs- dauer (mon)	CPG-Grad
Spearman-Rho	Chronifizierungs- dauer (mon)	Korrelationskoeffizient	1,000	-,462(*)
		Sig. (2-seitig)	.	,041
		N	20	20
	CPG-Grad	Korrelationskoeffizient	-,462(*)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,041	.
		N	20	20
	$\Delta T$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	,100	-,150
		Sig. (2-seitig)	,675	,527
		N	20	20
	$\Delta T$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	,345	-,315
		Sig. (2-seitig)	,136	,176
		N	20	20
	$\Delta S$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	-,175	,181
		Sig. (2-seitig)	,460	,446
		N	20	20
	$\Delta S$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	-,451(*)	,223
		Sig. (2-seitig)	,046	,345
		N	20	20
	$\Delta CME$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	-,493(*)	,287
		Sig. (2-seitig)	,032	,233
		N	19	19
	$\Delta CME$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	-,602(**)	,442
		Sig. (2-seitig)	,006	,058
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig); \* Die Korrelation ist auf dem 0.05-Niveau signifikant (zweiseitig). mon = Monate; CPG-Grad = Chronifizierungsgrad nach von Korff (1992)



## Anhang K: Zusammenhänge zwischen Depressivität und Schmerzsensibilität/-sensibilisierung

*K1: Korrelationen der Depressivität (ADS) mit der Schmerzsensibilität*

### K1.1: Gesamtgruppe

			ADS Summenwert	ADS Prozentrang
Spearman-Rho	ADS	Korrelationskoeffizient	1,000	,995(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	55	55
	ADS	Korrelationskoeffizient	,995(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	55	55
	PTadj	Korrelationskoeffizient	-,404(**)	-,390(**)
		Sig. (2-seitig)	,002	,003
		N	55	55
	PTton	Korrelationskoeffizient	-,377(**)	-,362(**)
		Sig. (2-seitig)	,005	,007
		N	55	55
	PTlim	Korrelationskoeffizient	-,433(**)	-,417(**)
		Sig. (2-seitig)	,001	,002
		N	55	55
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	-,364(**)	-,361(**)
		Sig. (2-seitig)	,006	,007
		N	55	55

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). ADS = Allgemeine Depressivitätsskala (Hautzinger & Bailer, 1993)

**K1.2: Gruppe FMS**

			ADS Summenwert	ADS Prozentrang
Spearman-Rho	ADS	Korrelationskoeffizient	1,000	1,000(**)
	Summenwert	Sig. (2-seitig)	.	.
		N	19	19
	ADS	Korrelationskoeffizient	1,000(**)	1,000
	Prozentrang	Sig. (2-seitig)	.	.
		N	19	19
PTadj		Korrelationskoeffizient	-,388	-,388
		Sig. (2-seitig)	,101	,101
		N	19	19
PTton		Korrelationskoeffizient	,019	,019
		Sig. (2-seitig)	,937	,937
		N	19	19
PTlim		Korrelationskoeffizient	,002	,002
		Sig. (2-seitig)	,994	,994
		N	19	19
PTadj(CME)		Korrelationskoeffizient	-,079	-,079
		Sig. (2-seitig)	,749	,749
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). ADS = Allgemeine Depressivitätsskala (Hautzinger & Bailer, 1993)

**K1.3: Gruppe URS**

			ADS Summenwert	ADS Prozentrang
Spearman-Rho	ADS	Korrelationskoeffizient	1,000	,995(**)
	Summenwert	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	17	17
	ADS	Korrelationskoeffizient	,995(**)	1,000
	Prozentrang	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	17	17
PTadj		Korrelationskoeffizient	,030	,030
		Sig. (2-seitig)	,908	,908
		N	17	17
PTton		Korrelationskoeffizient	,000	-,002
		Sig. (2-seitig)	1,000	,993
		N	17	17
PTlim		Korrelationskoeffizient	,045	,045
		Sig. (2-seitig)	,864	,864
		N	17	17
PTadj(CME)		Korrelationskoeffizient	,125	,113
		Sig. (2-seitig)	,632	,666
		N	17	17

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). ADS = Allgemeine Depressivitätsskala (Hautzinger, & Bailer 1993)

**K1.4: Gruppe KG**

			ADS Summenwert	ADS Prozentrang
Spearman-Rho	ADS	Korrelationskoeffizient	1,000	,994(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	19	19
	Prozentrang	Korrelationskoeffizient	,994(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	19	19
	PTadj	Korrelationskoeffizient	-,470(*)	-,456(*)
		Sig. (2-seitig)	,042	,050
		N	19	19
	PTton	Korrelationskoeffizient	-,297	-,258
		Sig. (2-seitig)	,217	,286
		N	19	19
	PTlim	Korrelationskoeffizient	-,413	-,374
		Sig. (2-seitig)	,079	,115
		N	19	19
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	-,394	-,414
		Sig. (2-seitig)	,095	,078
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). ADS = Allgemeine Depressivitätsskala (Hautzinger, & Bailer 1993)

*K2: Korrelationen der Depressivität (ADS) mit der Schmerzsensibilisierung***K2.1: Gesamtgruppe**

			ADS Summenwert	ADS Prozentrang
Spearman-Rho	ADS	Korrelationskoeffizient	1,000	,995(**)
	Summenwert	Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	55	55
	ADS	Korrelationskoeffizient	,995(**)	1,000
	Prozentrang	Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	55	55
$\Delta T$ [Lage]		Korrelationskoeffizient	,022	,042
		Sig. (2-seitig)	,874	,762
		N	55	55
$\Delta T$ [Steigung]		Korrelationskoeffizient	-,222	-,214
		Sig. (2-seitig)	,104	,116
		N	55	55
$\Delta S$ [Lage]		Korrelationskoeffizient	,109	,087
		Sig. (2-seitig)	,432	,531
		N	54	54
$\Delta S$ [Steigung]		Korrelationskoeffizient	,372(**)	,372(**)
		Sig. (2-seitig)	,006	,006
		N	54	54
$\Delta CME$ [Lage]		Korrelationskoeffizient	,244	,265
		Sig. (2-seitig)	,081	,058
		N	52	52
$\Delta CME$ [Steigung]		Korrelationskoeffizient	,003	,012
		Sig. (2-seitig)	,983	,932
		N	52	52

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). ADS = Allgemeine Depressivitätsskala (Hautzinger & Bailer, 1993)

**K2.2: Gruppe FMS**

			ADS Summenwert	ADS Prozentrang
Spearman-Rho	ADS	Korrelationskoeffizient	1	,979(**)
	Summenwert	Sig. (2-seitig)		,000
		N	19	19
	ADS	Korrelationskoeffizient	,979(**)	1
	rozentrang	Sig. (2-seitig)	,000	
		N	19	19
$\Delta T[\text{Lage}]$		Korrelationskoeffizient	,026	-,030
		Sig. (2-seitig)	,914	,904
		N	19	19
$\Delta T[\text{Steigung}]$		Korrelationskoeffizient	-,118	-,137
		Sig. (2-seitig)	,630	,577
		N	19	19
$\Delta S[\text{Lage}]$		Korrelationskoeffizient	-,077	-,019
		Sig. (2-seitig)	,761	,942
		N	18	18
$\Delta S[\text{Steigung}]$		Korrelationskoeffizient	,186	,170
		Sig. (2-seitig)	,461	,501
		N	18	18
$\Delta \text{CME}[\text{Lage}]$		Korrelationskoeffizient	-,185	-,114
		Sig. (2-seitig)	,447	,642
		N	19	19
$\Delta \text{CME}[\text{Steigung}]$		Korrelationskoeffizient	-,029	,038
		Sig. (2-seitig)	,906	,877
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). ADS = Allgemeine Depressivitätsskala (Hautzinger & Bailer, 1993)

**K2.3: Gruppe URS**

			ADS Summenwert	ADS Prozentrang
Spearman-Rho	ADS	Korrelationskoeffizient	1	,936(**)
	Summenwert	Sig. (2-seitig)		,000
		N	17	17
	ADS	Korrelationskoeffizient	,936(**)	1
	Prozentrang	Sig. (2-seitig)	,000	
		N	17	17
$\Delta T[\text{Lage}]$		Korrelationskoeffizient	-,026	,091
		Sig. (2-seitig)	,922	,728
		N	17	17
$\Delta T[\text{Steigung}]$		Korrelationskoeffizient	-,205	-,109
		Sig. (2-seitig)	,429	,677
		N	17	17
$\Delta S[\text{Lage}]$		Korrelationskoeffizient	,262	,048
		Sig. (2-seitig)	,309	,855
		N	17	17
$\Delta S[\text{Steigung}]$		Korrelationskoeffizient	,513(*)	,380
		Sig. (2-seitig)	,035	,132
		N	17	17
$\Delta CME[\text{Lage}]$		Korrelationskoeffizient	,152	,274
		Sig. (2-seitig)	,574	,305
		N	16	16
$\Delta CME[\text{Steigung}]$		Korrelationskoeffizient	,007	-,065
		Sig. (2-seitig)	,979	,811
		N	16	16

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). ADS = Allgemeine Depressivitätsskala (Hautzinger & Bailer, 1993)

**K2.4: Gruppe KG**

			ADS Summenwert	ADS Prozentrang
Spearman-Rho	ADS	Korrelationskoeffizient	1	,983(**)
	Summenwert	Sig. (2-seitig)		,000
		N	19	19
	ADS	Korrelationskoeffizient	,983(**)	1
	Prozentrang	Sig. (2-seitig)	,000	
		N	19	19
$\Delta T[\text{Lage}]$		Korrelationskoeffizient	-,286	-,245
		Sig. (2-seitig)	,235	,312
		N	19	19
$\Delta T[\text{Steigung}]$		Korrelationskoeffizient	-,273	-,240
		Sig. (2-seitig)	,258	,323
		N	19	19
$\Delta S[\text{Lage}]$		Korrelationskoeffizient	,120	,095
		Sig. (2-seitig)	,625	,699
		N	19	19
$\Delta S[\text{Steigung}]$		Korrelationskoeffizient	,331	,295
		Sig. (2-seitig)	,166	,220
		N	19	19
$\Delta \text{CME}[\text{Lage}]$		Korrelationskoeffizient	,561(*)	,572(*)
		Sig. (2-seitig)	,019	,016
		N	17	17
$\Delta \text{CME}[\text{Steigung}]$		Korrelationskoeffizient	,237	,260
		Sig. (2-seitig)	,360	,314
		N	17	17

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). ADS = Allgemeine Depressivitätsskala (Hautzinger & Bailer, 1993)

## Anhang L: Zusammenhänge zwischen habitueller Ängstlichkeit und Schmerzsensibilität/-sensibilisierung

*L1: Korrelationen der Ängstlichkeit (STAI-T) mit der Schmerzsensibilität*

### L1.1: Gesamtgruppe

			STAI Summenwert	STAI Prozentrang
Spearman-Rho	STAI	Korrelationskoeffizient	1,000	,988(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	58	58
	STAI	Korrelationskoeffizient	,988(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	58	58
	PTadj	Korrelationskoeffizient	-,374(**)	-,378(**)
		Sig. (2-seitig)	,004	,003
		N	58	58
	PTton	Korrelationskoeffizient	-,361(**)	-,370(**)
		Sig. (2-seitig)	,005	,004
		N	58	58
	PTlim	Korrelationskoeffizient	-,425(**)	-,422(**)
		Sig. (2-seitig)	,001	,001
		N	58	58
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	-,292(*)	-,333(*)
		Sig. (2-seitig)	,026	,011
		N	58	58

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). STAI-T = State-Trait-Angstinventar, Trait-Version (Spielberger et al., 1970)



**L1.2: Gruppe FMS**

			STAI Summenwert	STAI Prozentrang
Spearman-Rho	STAI Summenwert	Korrelationskoeffizient	1,000	,980(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	20	20
	STAI Prozentrang	Korrelationskoeffizient	,980(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	20	20
	PTadj	Korrelationskoeffizient	-,244	-,304
		Sig. (2-seitig)	,300	,192
		N	20	20
	PTton	Korrelationskoeffizient	-,006	-,111
		Sig. (2-seitig)	,981	,640
		N	20	20
	PTlim	Korrelationskoeffizient	-,052	-,152
		Sig. (2-seitig)	,828	,522
		N	20	20
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	-,006	-,131
		Sig. (2-seitig)	,981	,581
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). STAI-T = State-Trait-Angstinventar, Trait-Version (Spielberger et al., 1970)

**L1.3: Gruppe URS**

			STAI Summenwert	STAI Prozentrang
Spearman-Rho	STAI Summenwert	Korrelationskoeffizient	1,000	,980(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	19	19
	STAI Prozentrang	Korrelationskoeffizient	,980(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	19	19
	PTadj	Korrelationskoeffizient	-,176	-,143
		Sig. (2-seitig)	,472	,559
		N	19	19
	PTton	Korrelationskoeffizient	-,049	-,041
		Sig. (2-seitig)	,841	,867
		N	19	19
	PTlim	Korrelationskoeffizient	-,039	-,045
		Sig. (2-seitig)	,873	,854
		N	19	19
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,302	,276
		Sig. (2-seitig)	,208	,252
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). STAI-T = State-Trait-Angstinventar, Trait-Version (Spielberger et al., 1970)

**L1.4: Gruppe KG**

			STAI Summenwert	STAI Prozentrang
Spearman-Rho	STAI Summenwert	Korrelationskoeffizient	1,000	,976(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	19	19
	STAI Prozentrang	Korrelationskoeffizient	,976(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	19	19
	PTadj	Korrelationskoeffizient	-,416	-,375
		Sig. (2-seitig)	,077	,114
		N	19	19
	PTton	Korrelationskoeffizient	-,235	-,178
		Sig. (2-seitig)	,333	,467
		N	19	19
	PTlim	Korrelationskoeffizient	-,292	-,241
		Sig. (2-seitig)	,225	,321
		N	19	19
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	-,253	-,337
		Sig. (2-seitig)	,295	,159
		N	19	19

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). STAI-T = State-Trait-Angstinventar, Trait-Version (Spielberger et al., 1970)

*L2: Korrelationen der Ängstlichkeit (STAI-T) mit der Schmerzsensibilisierung***L2.1: Gesamtgruppe**

			STAI Summenwert	STAI Prozentrang
Spearman-Rho	STAI Summenwert	Korrelationskoeffizient	1,000	,988(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	58	58
	STAI Prozentrang	Korrelationskoeffizient	,988(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	58	58
	$\Delta T$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	,075	,097
		Sig. (2-seitig)	,578	,470
		N	58	58
	$\Delta T$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	-,132	-,140
		Sig. (2-seitig)	,323	,294
		N	58	58
	$\Delta S$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	,056	,042
		Sig. (2-seitig)	,679	,755
		N	57	57
	$\Delta S$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	,294(*)	,311(*)
		Sig. (2-seitig)	,027	,019
		N	57	57
	$\Delta CME$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	,235	,218
		Sig. (2-seitig)	,084	,110
		N	55	55
	$\Delta CME$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	,061	,032
		Sig. (2-seitig)	,659	,814
		N	55	55

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). STAI-T = State-Trait-Angstinventar, Trait-Version (Spielberger et al., 1970)

**L2.2: Gruppe FMS**

			STAI Summenwert	STAI Prozentrang
Spearman-Rho	STAI	Korrelationskoeffizient	1	,965(**)
	Summenwert	Sig. (2-seitig)		,000
		N	20	20
	STAI	Korrelationskoeffizient	,965(**)	1
	Prozentrang	Sig. (2-seitig)	,000	
		N	20	20
	$\Delta T[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	,104	,170
		Sig. (2-seitig)	,662	,475
		N	20	20
	$\Delta T[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	,194	,266
		Sig. (2-seitig)	,412	,256
		N	20	20
	$\Delta S[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	-,007	-,018
		Sig. (2-seitig)	,978	,941
		N	19	19
	$\Delta S[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	,048	,023
		Sig. (2-seitig)	,846	,926
		N	19	19
	$\Delta \text{CME}[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	,087	-,026
		Sig. (2-seitig)	,715	,915
		N	20	20
	$\Delta \text{CME}[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	,003	-,063
		Sig. (2-seitig)	,989	,791
		N	20	20

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). STAI-T = State-Trait-Angstinventar, Trait-Version (Spielberger et al., 1970)

**L2.3: Gruppe URS**

			STAI Summenwert	STAI Prozentrang
Spearman-Rho	STAI	Korrelationskoeffizient	1	,950(**)
	Summenwert	Sig. (2-seitig)		,000
		N	19	19
	STAI	Korrelationskoeffizient	,950(**)	1
	Prozentrang	Sig. (2-seitig)	,000	
		N	19	19
	$\Delta T[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	,141	,154
		Sig. (2-seitig)	,564	,528
		N	19	19
	$\Delta T[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	-,170	-,187
		Sig. (2-seitig)	,487	,444
		N	19	19
	$\Delta S[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	,230	,107
		Sig. (2-seitig)	,344	,664
		N	19	19
	$\Delta S[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	,439	,462(*)
		Sig. (2-seitig)	,060	,047
		N	19	19
	$\Delta \text{CME}[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	,118	,198
		Sig. (2-seitig)	,641	,431
		N	18	18
	$\Delta \text{CME}[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	,068	,164
		Sig. (2-seitig)	,788	,516
		N	18	18

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). STAI-T = State-Trait-Angstinventar, Trait-Version (Spielberger et al., 1970)

**L2.4: Gruppe KG**

			STAI Summenwert	STAI Prozentrang
Spearman-Rho	STAI	Korrelationskoeffizient	1	,972(**)
	Summenwert	Sig. (2-seitig)		,000
		N	19	19
	STAI	Korrelationskoeffizient	,972(**)	1
	Prozentrang	Sig. (2-seitig)	,000	
		N	19	19
	$\Delta T[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	-,250	-,252
		Sig. (2-seitig)	,302	,298
		N	19	19
	$\Delta T[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	-,056	-,075
		Sig. (2-seitig)	,821	,760
		N	19	19
	$\Delta S[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	-,003	,000
		Sig. (2-seitig)	,991	,999
		N	19	19
	$\Delta S[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	,126	,175
		Sig. (2-seitig)	,606	,474
		N	19	19
	$\Delta \text{CME}[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	,255	,275
		Sig. (2-seitig)	,324	,285
		N	17	17
	$\Delta \text{CME}[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	,188	,167
		Sig. (2-seitig)	,469	,521
		N	17	17

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0.01-Niveau signifikant (zweiseitig). STAI-T = State-Trait-Angstinventar, Trait-Version (Spielberger et al., 1970)

## Anhang M: Zusammenhänge zwischen Furcht-Vermeidung und Schmerzsensibilität/-sensibilisierung

*M1: Korrelationen der Furcht-Vermeidung (FABQ) mit der Schmerzsensibilität*

### M1.1: Gesamtgruppe (Schmerzpatienten)

			FABQ Summenwert
Spearman-Rho	FABQ	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	31
	PTadj	Korrelationskoeffizient	-,027
		Sig. (2-seitig)	,887
		N	31
	PTton	Korrelationskoeffizient	-,031
		Sig. (2-seitig)	,869
		N	31
	PTlim	Korrelationskoeffizient	-,222
		Sig. (2-seitig)	,229
		N	31
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,016
		Sig. (2-seitig)	,934
		N	31

FABQ = Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (Waddell et al., 1993)

### M1.2: Gruppe FMS

			FABQ Summenwert
Spearman-Rho	FABQ	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	13
	PTadj	Korrelationskoeffizient	-,157
		Sig. (2-seitig)	,609
		N	13
	PTton	Korrelationskoeffizient	,440
		Sig. (2-seitig)	,132
		N	13
	PTlim	Korrelationskoeffizient	,479
		Sig. (2-seitig)	,098
		N	13
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	,185
		Sig. (2-seitig)	,546
		N	13

FABQ = Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (Waddell et al., 1993)

### M1.3: Gruppe URS

			FABQ Summenwert
Spearman-Rho	FABQ	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	18
	PTadj	Korrelationskoeffizient	-,307
		Sig. (2-seitig)	,215
		N	18
	PTton	Korrelationskoeffizient	-,295
		Sig. (2-seitig)	,235
		N	18
	PTlim	Korrelationskoeffizient	-,317
		Sig. (2-seitig)	,201
		N	18
	PTadj(CME)	Korrelationskoeffizient	-,017
		Sig. (2-seitig)	,948
		N	18

FABQ = Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (Waddell et al., 1993)

### M2: Korrelationen der Furcht-Vermeidung (FABQ) mit der Schmerzsensibilisierung

#### M2.1: Gesamtgruppe (Schmerzpatienten)

			FABQ Summenwert
Spearman-Rho	FABQ	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	.
		N	31
	$\Delta T$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	,069
		Sig. (2-seitig)	,712
		N	31
	$\Delta T$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	,193
		Sig. (2-seitig)	,298
		N	31
	$\Delta S$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	-,106
		Sig. (2-seitig)	,578
		N	30
	$\Delta S$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	-,133
		Sig. (2-seitig)	,485
		N	30
	$\Delta CME$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	,117
		Sig. (2-seitig)	,537
		N	30
	$\Delta CME$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	,212
		Sig. (2-seitig)	,262
		N	30

FABQ = Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (Waddell et al., 1993)



**M2.2: Gruppe FMS**

			FABQ Summenwert
Spearman-Rho	FABQ Summenwert	Korrelationskoeffizient	1
		Sig. (2-seitig)	
		N	13
	$\Delta T$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	-,037
		Sig. (2-seitig)	,904
		N	13
	$\Delta T$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	,218
		Sig. (2-seitig)	,475
		N	13
	$\Delta S$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	,200
		Sig. (2-seitig)	,534
		N	12
	$\Delta S$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	-,080
		Sig. (2-seitig)	,805
		N	12
	$\Delta CME$ [Lage]	Korrelationskoeffizient	-,053
		Sig. (2-seitig)	,863
		N	13
	$\Delta CME$ [Steigung]	Korrelationskoeffizient	,144
		Sig. (2-seitig)	,638
		N	13

FABQ = Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (Waddell et al., 1993)

**M2.3: Gruppe URS**

			FABQ Summenwert
Spearman-Rho	FABQ	Korrelationskoeffizient	1
	Summenwert	Sig. (2-seitig)	
		N	18
	$\Delta T[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	,134
		Sig. (2-seitig)	,596
		N	18
	$\Delta T[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	,144
		Sig. (2-seitig)	,569
		N	18
	$\Delta S[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	-,319
		Sig. (2-seitig)	,197
		N	18
	$\Delta S[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	-,188
		Sig. (2-seitig)	,455
		N	18
	$\Delta CME[\text{Lage}]$	Korrelationskoeffizient	,248
		Sig. (2-seitig)	,338
		N	17
	$\Delta CME[\text{Steigung}]$	Korrelationskoeffizient	,187
		Sig. (2-seitig)	,472
		N	17

FABQ = Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (Waddell et al., 1993)

## Anhang N: Signifikante Aktivierungen in Arealen der „pain neuromatrix“: Einzelanalysen

*NI: Bedingungen „Stimulation“ und „Schmerz“*

			Koordinaten	F- Wert	p-Wert (korrigiert)
Bedingung Stimulation					
FMS	Pb 12	SI rechts	50 -28 54	25.80	.002
		Insula rechts	46 -10 6	13.40	.013
		Insula links	-32 24 -2	11.47	.024
		ACC	0 36 30	18.49	.004
		DLPFC rechts	18 56 28	11.43	.024
		DLPFC links	-12 46 52	11.55	.023
		Thalamus	8 -26 8	23.58	.002
URS	Pb 26	SI rechts	58 -16 46	44.90	.000
	Pb 28	SI rechts	52 -28 20	12.64	.042
		SII links	-58 8 4	19.63	.018
		Insula rechts	40 -2 -2	14.08	.045
	Pb. 35	Insula links	-34 22 4	17.09	.022
		SI rechts	66 -16 22	17.05	.044
		SII links	-48 -8 4	13.08	.046
		DLPFC rechts	14 44 50	16.52	.044
	Pb. 64	DLPFC links	-14 48 42	18.29.	.044
		Insula rechts	44 16 0	22.95	.046
URS	Pb. 42	SI rechts	28 -42 50	28.45	.001
		Insula rechts	34 22 -2	15.17.	.012
		Insula links	-32 22 -4	11.16	.029
Bedingung Schmerz					
URS	Pb. 35	SI rechts	24 -36 80	18.03	.022
		ACC	0 -2 30	15.09	.038
		DLPFC links	-12 46 52	18.75.	.021
KG	Pb. 41	SI rechts	66 -8 16	12.62	.039
		SII rechts	50 2 4	15.89	.032
		SII links	-56 -14 10	11.47	.050
		Insula rechts	42 18 0	18.98	.032
		Insula links	-36 18 -2	23.05	.032
		ACC	-6 24 -8	15.98	.032
		Thalamus	-16 -18 16	18.32	.032

*Small Volume Correction*, Fehlerkorrektur nach FDR,  $\alpha = 0.05$ ; n.s. = nicht signifikant. FMS = Gruppe der Fibromyalgiepatienten; URS = Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen; KG = Gruppe der gesunden Kontrollprobanden; Pb = Proband; SI = primärer somatosensorischer Kortex; SII = sekundärer somatosensorischer Kortex; ACC = anteriorer cingulärer Kortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex.

## Anhang N

### N2: Bedingungen „Intensität“ und „CME“

			Koordinaten	F-Wert	p-Wert (korrigiert)
Bedingung Intensität					
URS	Pb. 35	SI rechts	28 -32 78	17.84	.034
	Pb 38	SI rechts	50 -28 52	25.85	.006
		SII rechts	64 -20 20	15.98	.014
		SII links	-56 -8 8	12.42	.023
		Insula rechts	40 -8 -2	15.22	.016
		Insula links	-40 -10 -2	12.09	.024
		Thalamus	-10 -28 0	14.98	.016
Bedingung CME					
URS	Pb. 35	DLPFC links	-12 42 50	4.03	.028

*Small Volume Correction*, Fehlerkorrektur nach FDR,  $\alpha = 0.05$ ; n.s. = nicht signifikant. FMS = Gruppe der Fibromyalgiepatienten; URS = Gruppe der Patienten mit Rückenschmerzen; KG = Gruppe der gesunden Kontrollprobanden; Pb = Proband; SI = primärer somatosensorischer Kortex; SII = sekundärer somatosensorischer Kortex; ACC = anteriorer cingulärer Kortex; DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex.

## **EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG**

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel angegeben habe. Stellen, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, habe ich in jedem einzelnen Fall durch Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Mannheim, 14. 08. 2006

Iris Klossika